



# **TRANSKRANIAALINEN MAGNEETTISTIMULAATIO TUTKIMUS- JA HOITOKÄYTÖSSÄ**

Olli-Matti Sirviö

Opinnäytetyö  
Lokakuu 2013  
Bioanalytiikan koulutusohjelma

TAMPEREEN AMMATTIKORKEAKOULU  
Tampere University of Applied Sciences

## TIIVISTELMÄ

Tampereen ammattikorkeakoulu  
Bioanalytiikan koulutusohjelma  
10SBIO

SIRVIÖ OLLI-MATTI

Transkraniaalinen magneettistimulaatio tutkimus- ja hoitokäytössä

Opinnäytetyö 82 sivua  
2013

---

Transkraniaalinen magneettistimulaatio (TMS) on neurofysiologian menetelmä, jonka avulla voidaan tervettä kudosta vahingoittamatta eli noninvasiivisesti tutkia ihmisaivojen toimintaa, ärsykevastetta ja hermosolujen muokkautuvuutta ärsykkeen vaikutuksesta (*plastisiteetti*). Tutkimuskäytön lisäksi TMS tarjoaa vaihtoehtoja neurologisten sekä psykologisten sairauksien hoitoon. TMS on hyvin monipuolinen tutkimusmenetelmä, jota voidaan hyödyntää hyvin laajasti.

TMS:n toiminta perustuu sähkömagneettiseen induktioon. Asetettaessa stimulointikela lähelle päätä, voidaan kelaan johdetun magneettikentän avulla indusoida sähkökenttä päänahan ja kallon läpi aivokudokseen. Rakenteeltaan aivokudos omaa luonnostaan elektrokemiallisen koostumuksen, minkä vuoksi se reagoi helposti sähkökentän vaikutuksiin. Sähkökentän vaikutusalueella olevissa neuroneissa käynnistyy näin aktiopotentiaali.

Opinnäytetyön tarkoituksena oli kartoittaa kirjallisuuskatsauksen avulla tutkimuksia, joissa TMS:ta on käytetty joko aivojen toiminnan tutkimisessa tai hoitomenetelmänä. Tutkimuskysymykset keskittyivät selvittämään tarkemmin TMS:n toimintaperiaatetta ja sen käyttöalueita neurofysiologiassa. Kirjallisuuskatsaus koostui yhteensä 18 tutkimuksesta. Nämä tutkimukset oli jaettu kahteen yläluokkaan tutkimus- ja hoitokäytön mukaan. Tutkimuskäytön osalta käsiteltiin TMS:n hyödyntämistä kasvaintutkimuksissa eli niin sanotuissa ”virtual lesion”-menetelmissä. Tämä menetelmä perustuu TMS:n aiheuttaman sähkökentän häiritsevään vaikutukseen isoaiukuoren normaalissa toiminnassa. Toinen TMS:n tärkeä tutkimusalue on muistitutkimus. Hoitokäytössä TMS:ta on käytetty masennuksen, tinnituksen ja kivun hoidossa.

Sekä tutkimus- ja hoitokäytössä TMS nähdään lupaavana menetelmänä. Tämä ilmenee myös kirjallisuuskatsauksen tutkimuksista, joissa erilaisilla TMS:n muodoilla on saatu uutta tietoa ilmiöistä, joiden tutkiminen aiemmilla neurofysiologian kuvantamismenetelmillä ei ollut mahdollista. Hoitokäytössä on saatu pitkäaikaisia vaikutuksia tai ainakin voitu lieventää sairauteen tai vammaan liittyviä oireita hetkellisesti.

Laajan viitemäärän vuoksi tässä kirjallisuuskatsauksessa ei oteta oleellisesti kantaa TMS:n turvallisuuteen. Lisäksi TMS:n käyttö yhdessä toisen kuvantamismenetelmän kanssa (*navigoitu TMS, nTMS*) ei ole kovinkaan laajasti tässä opinnäytetyössä kuvattu. Myöskin bioanalyytikon rooli TMS:n suorituksessa tarjoaa hyvän jatkotutkimusaiheen.

---

Asiasanat: Magneettistimulaatio, neurofysiologia, neurologia, kuvantaminen

## **ABSTRACT**

Tampereen ammattikorkeakoulu  
Tampere University of Applied Sciences  
Degree Programme in Biomedical Laboratory Science

SIRVIÖ OLLI-MATTI

Transcranial Magnetic Stimulation in Research and Treatment

Bachelor's thesis 82 pages  
2013

---

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a tool of neurophysiology that is used to non-invasively research function, excitability and plasticity of the human brain. TMS is also extensively used for therapeutic purposes in cases of neurological and psychological disorders. TMS is seen as a promising new method in both research and treatment. TMS has made it possible to study various functions and phenomenon that were beyond the reach of earlier medical imaging applications

TMS is based on the concept of electromagnetic induction. When stimulating coil is placed near the head, a magnetic field which is produced by the magnetic stimulator penetrates the scalp and skull. Magnetic field induces an electrical field to the cerebral cortex. Cerebral cortex readily has a electrochemical composition which makes it a very sensitive to the effects of electrical field, thus starting an action potential in the neurons which are at the range of the electrical field.

Meaning of this bachelors thesis was to collect information in form of research articles about the TMS and investigate its properties and potential in various research and treatment purposes. These articles were then formed as a literature review. The literature review consisted of eighteen studies which were separated into the categories by the use of TMS. These categories were TMS in research and therapeutic purposes. Research purposes of TMS included its use in so called virtual lesion studies which utilize the interfering effect of induced electrical field created by the TMS. Another research modality of TMS is the study of human working memory. Therapeutic purposes were divided into treatment of depression, tinnitus and pain.

---

Key words: Magnetic stimulation, neurophysiology, neurology, medical imaging

## SISÄLLYS

1 JOHDANTO.....	8
2 OPINNÄYTETYÖN TAVOITE, TARKOITUS JA TEHTÄVÄT.....	10
3 MENETELMÄLLISET LÄHTÖKOHDAT.....	11
3.1 Kvalitatiivinen eli laadullinen tutkimus.....	11
3.2 Kirjallisuuskatsaus.....	11
4 AIVOT.....	13
4.1 Yleistä ihmisaivoista.....	13
4.2 Aivojen suojaus.....	13
4.3 Aivoverenkierto.....	14
4.4 Aivojen perusrakenne.....	14
4.5 Isoaivojen rakenne.....	16
4.6 Isoaivokuoren alueet ja toiminnalliset järjestelmät.....	17
5 HERMOKUDOS JA NEURAALINEN TOIMINTA.....	20
5.1 Yleistä hermostosta.....	20
5.2 Ääreishermosto.....	20
5.3 Neuronit.....	21
5.4 Neuraalinen toiminta.....	22
6 TRANSKRANIAALISEN MAGNEETTISTIMULAATION (TMS) KEHITYS.....	24
6.1 Aivojen sähköisen stimulaation historiaa.....	24
6.2 Magneettistimulaation alkutaipaleet.....	24
6.3 Kohti nykyaikaista transkraniaalista magneettistimulaatiota.....	26
6.4 Nykyaikaisen transkraniaalisen magneettistimulaation synty.....	26
7 TRANSKRANIAALINEN MAGNEETTISTIMULAATIO ELI TMS.....	29
7.1 Faradayn laki.....	29
7.2 TMS:n toimintaperiaate.....	29
7.3 TMS laitteisto.....	30
7.4 Stimulointikela.....	32
7.5 Virtapulssi.....	34
8 TRANSKRANIAALISEN MAGNEETTISTIMULAATION MENETELMÄT.....	35
8.1 Yksi- ja kaksipulssimenetelmät sekä sarjapulssi.....	35
8.2 Motorinen herätepotentiaali (motor evoked potential, MEP).....	35
8.3 Yksittäispulssimenetelmällä mitattavat suureet.....	36
8.4 Paripulssimenetelmällä mitattavat suureet.....	37
9 TMS:n KÄYTTÖ HOITO- JA TUTKIMUSTARKOITUKSESSA.....	39
9.1 TMS:n käyttö Kuvantamiskeskuksessa.....	39
9.2 TMS:n käyttö kasvaintutkimuksissa.....	39
9.3 TMS:n käyttö muistitutkimuksissa.....	41
9.4 TMS:n käyttö masennuksen hoidossa.....	43
9.5 TMS:n käyttö tinnituksen hoidossa.....	44
9.6 TMS:n käyttö kivun hoidossa.....	45
10 OPINNÄYTETYÖPROSESSI.....	46
10.1 Aihevalinta.....	46
10.2 Opinnäytetyön tiedonhankinta.....	46
10.3 Tutkimusten sisäänotto.....	48
11 TUTKIMUKSET.....	53
12 YHTEENVETO TUTKIMUKSISTA.....	59
12.1 TMS:n käyttö kasvaintutkimuksissa.....	59
12.2 TMS:n käyttö muistitutkimuksissa.....	61

12.3 TMS:n käyttö masennuksen hoidossa.....	63
12.4 TMS:n käyttö tinnituksen hoidossa.....	65
12.5 TMS:n käyttö kivun hoidossa.....	67
13 POHDINTA.....	69
13.1 Pohdintaa tutkimuksista.....	69
13.2 Pohdintaa omasta työprosessista.....	73
LÄHTEET.....	75

## ERITYISSANASTO

**Aktiopotentiaali:** Hermosolun aksonia tai lihassolun solukalvoa pitkin etenevä jännitteen muutos.

**Aktivaatio:** Toiminnan käynnistyminen ja tehokkaaksi tekeminen.

**Alfamotoneuroni:** Hermosolu, joka vaikuttaa suoraan lihassoluihin.

**Amplitudi:** Värähdysliikkeen laajuus.

**Depolarisaatio:** Solukalvon lepotentiaalin/lepojännitteen häviäminen lyhyeksi ajanjaksoksi.

**Dorsolateraalinen prefrontaalinen aivokuori:** Tärkeä aivokuoren osa, joka ohjaa muun muassa motorista suunnittelua, muistia ja ajattelua.

**Eksitaatio/eksitatorinen:** Kiihdyttää/toimintaa kiihdyttävä.

**Elektromyografia (EMG):** Lihaksen sähkötoimintatutkimus

**Elektroneuromyografia (ENMG):** Elektromyografia (EMG) yhdistettynä hermoston sähkötoimintatutkimukseen elektroneurografiaan (ENG).

**Endokriininen:** Hormoneja erittävä.

**Frontaalinen:** Isoaivokuoren otsalohkon alue.

**Gliasolu:** Hermotukisolua.

**Induktio/indusointia:** Sähkövirran tai magneettikentän syntyminen kappaleeseen toisen kappaleen magneettikentän tai sähkövirran vaikutuksesta.

**Inferioorinen frontaalinen aivokuori:** Inferioorisen frontaalisen aivopoimun ja ventraalisen premotorisen aivokuoren muodostama aivoalue.

**Inhibitio/inhibitorinen:** Estäminen/toimintaa estävä.

**Intrakortikaalinen:** Isoaivokuoren sisäisesti tapahtuva.

**Invasiivinen:** Elimistöön kajoava toimenpide, *vertaa noninvasiivinen*.

**Kinematiikka:** Kappaleen liike geometrian kannalta.

**Korteksi:** Isoaivokuori, esimerkiksi *motorinen korteksi* eli liikeaivokuori.

**Kortikaalinen:** *kts. Korteksi*.

**Kortikospinaalirata:** Liikehermorata, joka alkaa motoriselta korteksilta ja liittyy lopulta selkäytimen liikehermosoluihin.

**Morfologia:** Muoto-oppi elimistön kudosten ja solujen rakenteesta.

**Motoris-kognitiivinen prosessi/toiminto:** Kaikki ne ajatukset ja mielikuvat, jotka liittyvät omien tahdonalaisten liikkeiden suunnitteluun, valmisteluun ja toteutukseen sekä muiden liikkeiden ennakointiin ja tulkintaan.

**Neuromodulaatio:** Hermoston toimintojen ohjaamista elimistöön asennettujen elektrodien avulla.

**Neuropaattnen:** Hermostoperäinen, esimerkiksi hermostollinen kipu (*neuropaattnen kipu*).

**Noninvasiivinen:** Elimistöön kajoamaton toimenpide, *vertaa invasiivinen*

**Oskilloiva:** Värähtelevä

**Osmoottinen paine:** Paine, joka estää puhtaasta liuottimesta puoliläpäisevän kalvon läpi liuokseen tapahtuvan osmoosin.

**Parietaalinen:** Isoaivokuoren päälakilohkon alue.

**Patofysiologia:** Oppi sairaan elimistön toiminnasta ja häiriön synnystä.

**Perifeerinen:** Kaukana keskuksesta sijaitseva esimerkiksi ääreisverenkierto (*perifeerinen verenkierto*) tai ääreishermosto (*perifeerinen hermosto*).

**Plastinen/Plastisiteetti:** Muovautuva/toiminnan muokkautuminen ulkoisten ärsykkeiden vaikutuksesta.

**Postsynaptinen:** Impulssin, *katso aktiopotentiaali*, kulkusuuntaan nähden synapsinjalkeinen kulku.

**Prefrontaalinen:** Isoaivokuoren etuotsalohkon alue.

**Prekliininen:** Sairauden vaihe ennen kliinisesti merkittävien oireiden ilmaantumista.

**Premotorinen:** Motorisen korteksin edessä sijaitseva aivoalue.

**Prosodia/Prosodin:** Puhutussa kielessä kommunikoinnin ja merkityksen täydentämistä käyttäen esimerkiksi sanojen painotusta, äänen sävyä tai äänen korkeutta.

**Remissio:** Taudin oireiden lieveneminen väliaikaisesti.

**Sensorinen:** Aistimuksellinen

**Sentraalinen:** Keskellä sijaitseva esimerkiksi keskushermosto (*sentraalinen hermosto*), *vertaa perifeerinen*.

**Sooma:** Hermosolun solukeskus, jossa soluelimet sijaitsevat.

**Stimulus:** Ärsyke. Tekijä joka aiheuttaa reaktion lihaksen, hermon, rauhasen tai muun elimen toiminnassa.

**Syntaktinen:** Toimintakokonaisuus, joka muodostuu monista motorisista toiminnoista.

**Temporaalinen:** Isoaivokuoren ohimolohkon alue.

**Temporoparietaalinen liitos:** Ohimo- ja päälakilohkojen liitoskohta.

**Transitiivinen:** Käden ja esineen välinen vuorovaikutus.

**Visuaalis-spatiaalinen:** Näköavaruudellinen hahmotuskyky

## 1 JOHDANTO

Sähköisten ja magneettisten luonnonvoimien ymmärtämisen myötä muodostettiin käsitys, että sähkövirrat luovat magneettikenttiä ja magneettikentät luovat sähkövirtoja. Michael Faraday on historiallisesti tärkeä henkilö, jonka havainnot näistä luonnonvoimista vaikuttavat edelleen ympäröivään maailmaan. Faradayn tunnetuimmat ja tärkeimmät havainnot sähkömagnetismista ja sähkökemiasta ovat suoraan yli 180 vuoden takaa yhteydessä myös tämän opinnäytetyön kannalta tärkeän tekniikan syntyyn ja kehitykseen. (Mozeg & Flak 1999, 158–159; Walsh 1998, 8.)

Galvanin ja Voltan 1800-luvulla tehdyistä havainnoista asti on tiedetty sähkön merkitys lihasten ja hermojen toiminnalle. Galvanin ja Voltan tavoin monet biologit sovelsivat Michael Faradayn havaintoja sähkömagneettisesta induktiosta stimuloidessaan eläinten aivojen motorisia keskuksia ja rekisteröiden motorisia vasteita, joita tämä stimulaatio aiheutti eläinten raajoissa. Eläinkokeista siirryttiin ajan myötä ihmiskokeisiin ja ensimmäinen yritys stimuloida ihmisaivoja tapahtui Bartholown toimesta vuonna 1874, jolloin hän stimuloi sähköllä paljasta isoavokuorta. Yli kolmekymmentä vuotta myöhemmin vuonna 1896 d'Arsonval sovelsi ensimmäisenä magneettikenttää isoavokuoren stimuloinnissa. (Bailey, Karhu & Ilmoniemi 2001, 297; Terao & Ugawa 2002, 322.)

Yhdistämällä käsitys sähkön merkityksestä lihasten ja hermojen toiminnalle sekä sähkö ja magneettikentän osallisuus näiden osien toiminnassa saavutaan tekniikkaan, jonka tärkein määrittävä tekijä löytyy Michael Faradayn vuonna 1831 löytämästä ilmiöstä. Tästä ilmiöstä käytetään nimitystä sähkömagneettinen induktio. Transkraniaalinen magneettistimulaatio (TMS) on sähkömagneettiseen induktioon perustuva menetelmä. Sitä käytetään keskushermoston tutkimiseen ja manipulointiin täyttäen sekä neurologian että psykiatrian tarpeen noninvasiiviselle ja kivuttomalle menetelmälle, jolla voidaan tutkia syvällisesti ihmisaivojen toimintaa. (Mozeg & Flak 1999, 159; Terao & Ugawa 2002, 323.)

Nyky aikaisten kuvantamismenetelmien, kuten positroniemiissiotomografian (PET) ja funktionaalisen magneettikuvauksen (fMRI) avulla on voitu kartoittaa muun muassa muistin ja päätöksenteon sijoittuminen prefrontaaliselle aivokuorelle, takaraivolohkon



merkitys visuaalisissa toiminnoissa ja kielellisten toimintojen jakautuminen temporaalisille ja frontaalisille aivokuorille. TMS:n avulla on pystytty enenevässä määrin vastaamaan myös kysymyksiin mitä tapahtuu ja milloin tapahtuu. (Terao & Ugawa 2002, 322–323; Walsh & Rushworth 1999, 125.)

Opinnäytetyön toimeksiantajana toimii Kuvantamiskeskus- ja apteekkiliikelaitos. Osana Pirkanmaan sairaanhoitopiiriä (PSHP) se tuottaa palveluita kliinisen neurofysiologian ohella kliinisen fysiologian, radiologian ja isotooppilääketieteen aloilla. Työelämän edustajana ja ohjaajana toimii osastonhoitaja Päivi Paananen. Opinnäytetyön aiheen taustalla on Kuvantamiskeskus- ja apteekkiliikelaitoksen kiinnostus syventyä TMS:n tutkimus- ja hoitomenetelmiin.

Tämä opinnäytetyö on kirjallisuuskatsaus, jossa katsauksen alla on TMS:n käyttö tutkimus- ja hoitotarkoituksessa. TMS:ta on tutkittu hyvin laajasti joten kirjallisuuskatsauksessa keskityttiin tutkimaan yleisimpiä TMS:n sovellutuksia. Opinnäytetyössä käsitellään aivojen ja hermoston perusrakennetta, TMS:n toimintaperiaatetta, käyttösovellutuksia sekä tutkimuksia, joiden työkaluna TMS:ta on käytetty. Kirjallisuuskatsaus muodostui yhteensä 18 tieteellisestä tutkimusartikkelista, jotka käsittelivät TMS:n käyttöä työkaluna aivoalueiden toiminnan ja muistin tutkimisessa sekä terapeuttisena menetelmänä masennuksen, tinnituksen ja kivun hoidossa. Tutkimusartikkelien hakuun käytettiin verkkopohjaisia artikkelitietokantoja.

## **2 OPINNÄYTETYÖN TAVOITE, TARKOITUS JA TEHTÄVÄT**

Opinnäytetyöni tavoitteena on tuottaa tietoa Kuvantamiskeskus- ja apteekkiliikelaitokselle transkraniaalisesta magneettistimulaatiosta tuomalla esille kansainvälisesti tehtyjä tutkimuksia transkraniaalisen magneettistimulaation tutkimuskäytöstä sekä sen soveltamisesta hoitotarkoituksessa. Lisäksi transkraniaalinen magneettistimulaatio ei ole yleisestikään tunnettu tutkimus- ja hoitomenetelmä, joten osaltaan opinnäytetyön avulla voidaan myös poistaa ennakkoluuloja joita menetelmään saatetaan liittää.

Konkreettisena tarkoituksena on tuottaa osaltaan kartoittava ja kuvaileva kirjallisuuskat-saus Kuvantamiskeskus- ja apteekkiliikelaitoksen käyttöön. Keskeiset kysymykset opin-näytetyössäni ovat:

1. Mitä on transkraniaalinen magneettistimulaatio ja mihin sen toiminta perustuu?
2. Mitkä ovat transkraniaalisen magneettistimulaation käyttöalueet neurologisten tutkimusten kohdalla?

### **3 MENETELMÄLLISET LÄHTÖKOHDAT**

#### **3.1 Kvalitatiivinen eli laadullinen tutkimus**

Opinnäytetyön menetelmäsuuntauksena on kvalitatiivinen eli laadullinen tutkimus. Kvalitatiivisen tutkimuksen ominaispiirteitä ovat kokonaisvaltainen tiedonhankinta ja tutkimussuunnitelman joustavuus sekä muokkautuminen tutkimuksen edetessä (Hirsjärvi, Remes & Sajavaara 2004, 155). Tästä syystä laadullista tutkimusta voidaan tarkastella suurempana prosessina, jossa aineistonkeruun välineenä nähdään tutkimuksen suorittaja. Kvalitatiivisen tutkimuksen ominaispiirteisiin nojaten tutkimustehtävään ja aineistonkeruuseen liittyvät ratkaisut eivät ole selvästi jaoteltavissa myöskään eri vaiheisiin. Laadullisessa tutkimuksessa aineistonkeruu sekä sen käsittely ovat tiiviisti yhteydessä toisiinsa, jonka vuoksi alustava tutkimusaineiston tulkinnan merkitys korostuu jo aineistonkeruuvaiheessa. Tässä vaiheessa toteutettu analyysi ohjaa myös tulevaa aineistonkeruuta rajaamalla tehtävänasettelua sekä kohdejoukkoa. (Hakala 2010, 18–19; Kiviniemi 2010, 70.)

Kvalitatiivista tutkimusta voidaan tämän kaltaisessa opinnäytetyössä pitää yläviitteenä, joka ohjaa tekijän varsinaiseen metodiin ja tutkimustekniikkaan. Opinnäytetyössä keskeisten julkaisujen pohjalta tehdään kirjallisuuskatsaus, jossa keskitytään tutkimusongelmien kannalta keskeiseen kirjallisuuteen. Tässä tapauksessa tämä aineisto koostuu pääasiassa erilaisista tieteellisistä artikkeleista ja julkaisuista.

#### **3.2 Kirjallisuuskatsaus**

Kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on tuoda esille se, miten tutkittavaa aihetta on aiemmin käsitelty ja mistä näkökulmista tutkimusten lähtökohdat ovat peräisin (Hirsjärvi ym. 2004, 155). Yleisesti kirjallisuuskatsausta luonnehditaan menetelmäksi, jossa tutkitaan jo aiemmin tehtyä tutkimusta. Kirjallisuuskatsauksen eri tyypit kuitenkin määrittävät sen millä menetelmällisillä ohjeilla tutkimuksia lähdetään tarkastelemaan. (Salmi 2011, 1.)

Kirjallisuuskatsaukset voidaan jakaa kolmeen erilaiseen tyyppiin, jotka ovat kuvaileva, systemaattinen ja meta-analyyttinen kirjallisuuskatsaus. Edellä mainituilla kirjallisuuskatsauksen perustyypeillä on omat menetelmälliset erityispiirteensä ja metodiset monipuolisuutensa. (Salminen 2011, 6.)

Kuvaileva kirjallisuuskatsaus on lajissaan kirjallisuuskatsauksien arkkityyppi. Luonnehinnaltaan se on ilman tiukkoja ja tarkkoja sääntöjä toteutettu yleiskatsaus. Tutkittava aihe pystytään kuvaamaan laaja-alaisesti, koska käytetyn aineiston suhteen kuvailevaa kirjallisuuskatsausta eivät rajaa metodiset säännöt. Laaja-alaisen materiaalin käytön myötä myös asetetut tutkimuskysymykset ovat väljempiä verrattuna kahteen muuhun kirjallisuuskatsauksen tyyppiin. Kuvaileva kirjallisuuskatsaus voidaan edelleen jakaa narratiiviseen ja integroivaan alaluokkaan. Merkittävänä erona näiden alaluokkien välillä voidaan pitää narratiivisen tyypin keskittyvän enemmän käsiteltävän aiheen lähestymistä sen historian ja kehityskulun kautta, kun vastaavasti integroivalla kirjallisuuskatsauksella pyritään tuomaan aiheesta esille uutta tietoa mahdollisimman monipuolisesti. (Salminen 2011, 6–8.)

Systemaattisella kirjallisuuskatsauksella on paljon yhteneväisyyskohtia kuvailevan kirjallisuuskatsauksen integroivaan alaluokkaan. Systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa pyritään tiivistämään aiempien tutkimusten olennainen sisältö ja seulotaan tulosten kannalta tärkeitä tutkimuksia. Systemaattisella kirjallisuuskatsauksella voidaankin esittää tutkimusten tuloksia tiivistettynä sekä tarkastella niiden johdonmukaisuutta ja tuoda esille uusia tutkimustarpeita. (Salminen 2011, 9.)

Meta-analyysi on kirjallisuuskatsauksien kolmas ja viimeinen perustyyppi. Se koostuu kahdesta alatyypistä, jotka ovat kvalitatiivinen ja kvantitatiivinen meta-analyysi. Meta-analyyseillä tilastotieteen menetelmiä hyödyntäen yhteen sulautetuista kvantitatiivisista tutkimuksista tehdään yleistyksiä. Olemassa olevien tutkimusten olennaisesta sisällöstä tehdään siis päätelmiä ja yhdenmukaistetaan tutkimustuloksia. Luonteestaan johtuen puhutaankin kirjallisuuskatsauksien vaativimmasta tyypistä, jota voidaan tehokkaasti hyödyntää vain tietyillä osa-alueilla, kuten tekniikan ja luonnontieteiden saralla. Näillä tieteenaloilla tutkijan omalla tulkinnalla on vähemmän painoarvoa, koska tutkittavat ilmiöt ovat pysyviä ja yhteismitallisia. Meta-analyysin merkittävin etu on, että laajasta aineistosta saadaan numeerisia tuloksia. (Salminen 2011, 9.)

## 4 AIVOT

### 4.1 Yleistä ihmisaivoista

Ihmisaivot (*encephalon*) ovat ihmisen muuhun fyysiseen rakenteeseen suhteutettuna suuret. Verrattuna muihin eläinkunnan edustajiin ihmisen aivoilla on ainutlaatuinen piirre, koska runsaan poimuttuneen rakenteensa vuoksi aivojen 0,2 neliömetrin pinta-ala on tiivistynyt verrattain pieneen tilavuuteen pääkallossa. (Leppäluoto, Kettunen, Rintamäki, Vakkuri, Vierimaa & Lätti 2008, 393.) Aikuisen ihmisen aivot painavat arviolta 1500 grammaa. Ne vaativat täysvaltaiseen toimintaan noin neljäsosan koko kehon energiatarpeesta. Aivot ohjaavat yhtenä keskushermoston osana ihmiselimestön kannalta keskeisiä ruumiillisia toimintoja sekä ääreishermostoa (*perifeerinen hermosto*) (Nelson 2007, 2). Aivojen merkitys ihmiselimestön fysiologiselle toiminnalle on välttämätön, mutta tämän ohella ne ohjaavat myös tunteita, käyttäytymistä, sosiaalista kanssakäymistä ja ennen kaikkea varastoivat tietoa (Tortora & Derrickson 2006, 474).

### 4.2 Aivojen suojaus

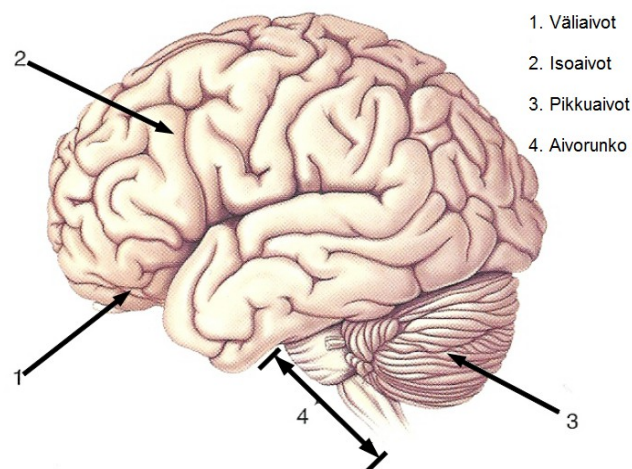
Aivoja ympäröivät ja suojaavat pääkallo sekä aivokalvot (*meninges*). Aivokalvot muodostuvat pääpiirteissään samoin kuin selkäydinkalvot ja nämä kalvorakenteet jatkuvatkin suoraan selkäydinkalvoista muodostaen aivojen ympärille huppumaisen suojakerroksen. Selkäydin- ja aivokalvot muodostuvat uloimmasta kovakalvosta (*dura mater*), keskimmäisestä lukinkalvosta (*arachnoid mater*) ja sisimmästä pehmytkalvosta (*pia mater*). Selkäydinkalvosta poiketen aivojen uloin kovakalvo koostuu kahdesta eri kerroksesta yhden sijaan. Kovakalvosta muodostuvat ulokkeet erottavat aivojen eri osia toisistaan. Aivosirppi (*falx cerebri*) jakaa isoavot kahteen lohkoon ja vastaavasti pikkuaivosirppi (*falx cerebelli*) tekee samoin pikkuaivoille. Pikkuaivoteltoa (*tentorium cerebelli*) erottaa iso- ja pikkuaivot toisistaan. (Tortora & Derrickson 2006, 474.)

### 4.3 Aivoverenkierto

Verenkierto aivoihin tapahtuu pääasiallisesti kahden sisemmän kaulavaltimon (*arteria carotis interna*) ja kahden nikamavaltimon (*arteria vertebralis*) kautta. Kovakalvojen välissä sijaitsevien useiden eri veriviemäreiden kautta laskimoveri poistuu aivoista kaulalaskimoa pitkin (*venae jugularis interna*). (Leppäluoto ym. 2008, 393.) Aivojen suuren energiatarpeen vuoksi ne kuluttavat pelkästään levossa arviolta 20 % aikuisen ihmisen glukoosista ja hapesta. Glukoosi onkin aivojen neuronien tärkein energialähde, joka muutetaan runsasenergiseksi adenosiinitrifosfaatiksi (ATP) reaktiossa, johon tarvitaan happea. Aivot eivät kykene varastoimaan glukoosia, minkä vuoksi sen virtaus veren mukana aivoihin tulee olla jatkuvaa. Vain minuutin katkos aivojen verenkierrossa johtaa neuronien toiminnan keskeytymiseen ja noin neljän minuutin katkos aiheuttaa pysyviä vaurioita. (Tortora & Derrickson 2006, 477.)

### 4.4 Aivojen perusrakenne

Aivot koostuvat neljästä suuresta osasta (kuva 1), jotka ovat isoaivojen alla sijaitsevat väliaivot (1, *diencephalon*), isoaiivot (2, *cerebrum*), pikkuaivot (3, *cerebellum*) ja aivorunko (4, *truncus encephalicus*). Muut aivojen syvemmät osat peittyvät valtaosin isoaivojen alle, joka koostuu vasemmasta ja oikeasta aivolohkosta. (Tortora & Derrickson 2006, 474.)



KUVA 1. Aivojen rakenne (Bear ym. 2001, 240, muokattu)

Aivorunko jakautuu edelleen keskiaivoihin (*mesencephalon*), ydinjatkeeseen (*medulla oblongata*) ja aivosiltaan (*pons*). Nämä rakenteet ovat tärkeässä roolissa autonomisten eli tahdosta riippumattomien refleksien, tunto- ja näköaistin, motoristen toimintojen sekä tietoisuuden kokemisessa. Aivorunko jatkuu selkäytimenä. (Tortora & Derrickson 2006, 474; Nelson 2007, 3.)

Väliaivot sijaitsevat isoaivojen alla kolmannen aivokammion ympärillä muodostuen talamuksesta (*thalamus*), hypothalamuksesta (*hypothalamus*) ja epitalamuksesta (*epithalamus*). Talamus osallistuu motoristen toimintojen suorittamiseen välittämällä pikkuaivoilta tulevaa tietoa isoaivokuoren motoriselle *korteksille* eli liikeaivokuorelle ja se on tärkeä aistituntemusten välitysasema isoaivojen eri alueiden välillä. (Leppäluoto ym. 2008, 397.) Hypotalamus on avaintekijä elimistön aineenvaihdunnan säätelyssä. Tämän lisäksi se säätelee useita eri tekijöitä reseptoriensa avulla, kuten glukoosiaineenvaihduntaa, veren lämpötilaa ja elimistön *osmoottista* painetta. Aivolisäkkeen (*hypophysis*) kanssa se ohjaa myös hormonaalista eli *endokriinistä* säätelyjärjestelmää. Hypotalamus vastaanottaa tietoa myös maku-, haju- ja näköaistin tuntosensoreilta. Epitalamuksessa sijaitsee endokriininen elin, käpyrauhanen. Melatoniinihormonin erityksellä käpyrauhanen säätelee elimistön univalverytmiä. (Tortora & Derrickson 2006, 488–491.)

Neurologian viimeisimmät tutkimukset ovat osoittaneet, että pikkuaivot ovat luultua suuremmassa osassa erilaisten kognitiivisten toimintojen synnyssä (Nelson 2007, 3). Kognitiivisilla toiminnoilla tarkoitetaan korkeampia aivotoiminnoita. Tällaisista aivotoiminnoista voidaan puhua esimerkiksi kielellisten ja musiikillisten taitojen kohdalla (Purves ym. 2008, 663). Pikkuaivot ovat runsaasti poimuttuneet ja muodostavat noin 10 % ihmisaivojen kokonaispainosta. Tästä huolimatta lähes puolet aivojen neuroneista sijaitsevat pikkuaivoissa. Pikkuaivot ovat tärkeässä roolissa tuntemuksellisten (*sensoristen*) aistien ja motoristen toimintojen hienosäätämisessä sekä lihasliikkeiden säätelyssä ja liikesarjojen muistamisessa eli niin sanotussa ”lihasmuistissa”. Isoaivojen tapaan pikkuaivot muodostuvat kahdesta pikkuaivopuoliskosta ja ovat rakenteeltaan muiltakin osin hyvin samankaltaiset. (Leppäluoto ym. 2008, 394–397; Tortora & Derrickson 2006, 476.)

#### 4.5 Isoaivojen rakenne

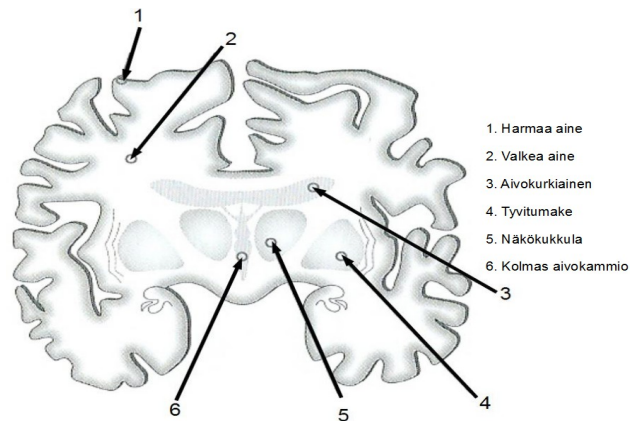
Tortorra ja Derrickson (2006) kuvailevat isoaivoja ”älyn kehtona”. Aivojen suurimpana rakenteellisena osana isoaiivot mahdollistavat sellaiset välttämättömät päivittäiset toiminnot kuten puhumisen, kirjoittamisen ja lukemisen. Menneisyyden muistaminen, tulevaisuuden suunnittelu, mielikuvitus tai matemaattisen yhtälön ratkaisu ovat kaikki toimintoja joita ihminen ei kykenisi suorittamaan ilman isoaivoja. Näiden toimintojen lisäksi ne ohjaavat tunteita ja aisteja. Isoaiivot muodostuvat vasemmasta ja oikeasta aivopuoliskosta. Näistä osista käytetään myös nimitystä *hemisfääri*. Vasen ja oikea aivopuolisko ovat yhteydessä toisiinsa aivokurkiaisien (*corpus callosum*) välityksellä, joka muodostuu valkean aineen päällystämistä poikittaisista hermoradoista. (Bear ym. 2001, 193; Tortora & Derrickson 2006, 491.)

Isoaivoja verhoaa kauttaaltaan pintakerroksen harmaa aine (*substantia grisea*). Kerros on paksuudeltaan 2–4 mm ja sisältää biljoonia neuronien solukeskuksia eli *soomaosia* mikä antaa sille ominaisen harmaan värin. Harmaan aineen seassa on lisäksi *dendriittejä* eli neuronien tuojahaarakkeita, hermosyitä eli *aksoneita*, aksonien hermopäätteitä ja hermotukisoluja eli *gliasoluja*. (Tortora & Derrickson 2006, 413.) Harmailla aivosoluilla on keskeinen merkitys varsinaisen aivotyön tekemisessä. Tätä päällimmäistä harmaan aineen muodostamaa pintakerrosta kutsutaan isoaivokuoreksi. Kuoren syvemmissä kerroksissa sijaitsee valkea aine. Se koostuu aksoneista rakentuvista hermoradoista. Valkean aineen seassa on harmaasta aineesta koostuvia hermosolukasaumia eli tumakkeita. (Leppäluoto ym. 2008, 394.) Verisuonisto kulkee sekä harmaan että valkean aineen seassa (Tortora & Derrickson 2006, 413).

Ihmisaivoille ominainen runsas poimumainen rakenne johtuu harmaan ja valkean aineen kehitymisnopeudesta sikiövaiheen aikana. Sikiön kehittyessä aivojen koko kasvaa nopeasti, jolloin pinnallinen harmaa aine kehittyy syvällä sijaitsevaa valkeaa ainetta huomattavasti nopeammin. Tämä ero kehitymisnopeudessa johtaa siihen, että aivokuori poimuttuu. (Tortora & Derrickson 2006, 491–492.)



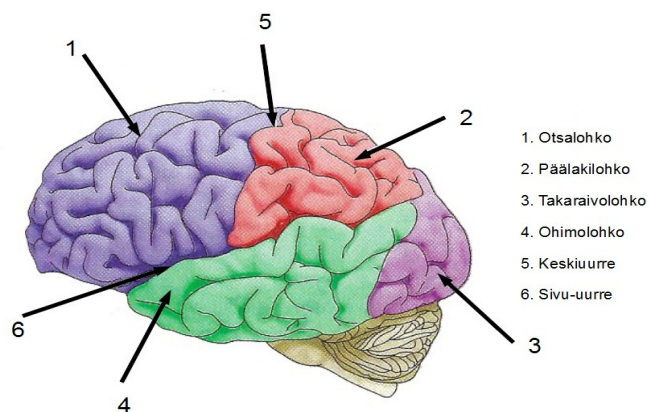
Kuvassa 2 on esitetty poikkileikkaus jossa on nähtävissä aivojen eri rakenteet: harmaa aine (1), valkea aine (2), aivokurkiainen (3), tyvitumake (4), näkökukkula (5) ja kolmas aivokammio (6).



KUVA 2. Poikkileikkaus aivoista (Leppäluoto ym. 2008, 395, muokattu)

#### 4.6 Isoaivokuoren alueet ja toiminnalliset järjestelmät

Isoaivokuoren alueellinen jako voidaan tehdä karkeasti niitä peittävien luiden mukaan. Noudattamalla tätä jakoa voidaan molemmat isoairopuoliskot jakaa kuvan 3 mukaisesti otsalohkoon (1, *lobus frontalis*), päälakilohkoon (2, *lobus parietalis*), takaraivolohkoon (3, *lobus occipitalis*) ja ohimolohkoon (4, *lobus temporalis*). Lisäksi kuvassa on nähtävissä isoaiivolohkoja toisistaan erottava keskiuurre (5, *sulcus centralis*) ja sivu-uurre (6, *sulcus lateralis*). (Purves ym. 2008, 818.)



KUVA 3. Isoaivojen pinta-alueet (Purves ym. 2008, 818, muokattu)

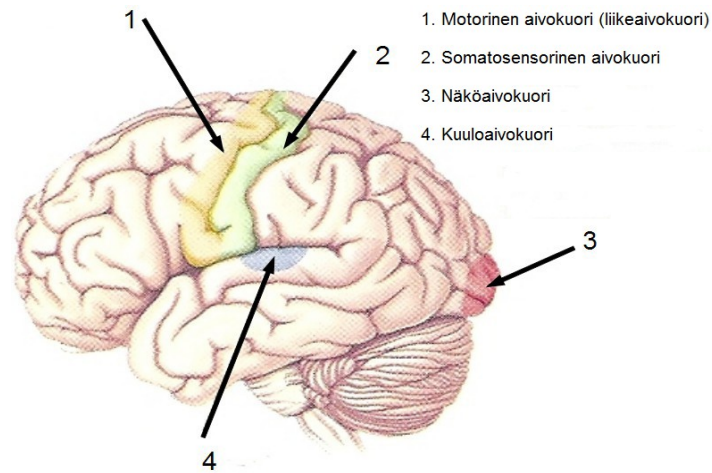
Isoaivokuoren alueet jakautuvat tarkemmin toiminnallisiin lohkoihin sensoristen, motoristen ja assosiaatioalueiden mukaan. Sensoriset alueet saavat aistinvaraista tietoa ja osallistuvat näiden pohjalta tunnepohjaiseen havainnointiin. Motoriset alueet käynnistävät sekä suunnittelevat liikesarjoja ja assosiaatioalueet ovat aktiivisia korkeampien aivo-toimintojen kohdalla esimerkiksi muistin, tunteiden ja luonteenpiirteiden muodostumisessa. (Bear ym. 2001, 196; Tortora & Derrickson 2006, 496.)

Sensorisiin alueisiin kuuluviksi luetaan somatosensorinen aivokuori sekä näkö- ja kuuloaivokuoret. Somatosensorinen aivokuori sijaitsee päälakilohkon alueella ja se sisältää eräänlaisen kartan koko kehosta, jolloin jokainen tietty piste tällä aivokuorella on kytkeyty yhteen tietyn kehon osan kanssa. Kipu, lämpötila, pistely, kutina ja raajojen sijainti sekä asento ovat kaikki aistituntemuksia, jotka välittyvät somatosensoriselle aivokuorelle. Lisäksi sillä on oleellinen merkitys tilan hahmottamisessa ja esineisiin tarttumisessa sekä käsittelyssä. (Nelson 2007, 3; Tortora & Derrickson 2006, 496.)

Somatomotorinen aivokuori sijaitsee otsalohkon alueella juuri ennen keskiuurretta. Tämä alue säätelee tahdonalaisia tiettyjen lihasryhmien ja yksittäisten lihasten supistumista ja rentoutumista. Somatomotorisen korteksin edessä olevalla otsalohkon alueella sijaitsevat myös moniin muihin toimintoihin liittyvät toiminnalliset alueet, kuten Brocan puhealue. Se osallistuu somatomotorisen korteksin kanssa puheen tuottamiseen ja siihen liittyvien toimintojen, esimerkiksi kurkunpään, nielun sekä hengityslihasten aktivointiin äänen tuottamiseksi. Otsalohkon alue on tärkeässä roolissa myös sellaisten toimintojen kuten suunnittelun, ongelmanratkaisun, työmuistin, spontaanisuuden sekä impulsiivisuuden ja sosiaalisen käytöksen ohjaamisessa. (Nelson 2007, 2; Tortora & Derrickson 2006, 497–498.)

Viimeisenä luokkana isoaivokuoren alueista ovat assosiaatioalueet. Nämä alueet jakaantuvat usealla aivokuoren lohkolle ja ovat yhteydessä toisiinsa. Assosiaatioalueisiin luetaan kuuluvaksi sellaisia alueita, jotka osallistuvat muun muassa esineiden tunnistamiseen koskettamisen perusteella, visuaaliseen tunnistamiseen tai tietyn ihmisäänen ja musiikin tunnistamiseen kuulemisen perusteella. (Nelson 2007, 3; Tortora & Derrickson 2006, 498.)

Kuvassa 4 on esitetty isoäivokuoren motorinen aivokuori (1), somatosensorinen aivokuori (2), näköaivokuori (3) ja kuuloaivokuori (4).



KUVA 4. Isoäivokuorialueet (Bear, Connors & Paradiso 2001, 198, muokattu)

## 5 HERMOKUDOS JA NEURAALINEN TOIMINTA

### 5.1 Yleistä hermostosta

Aivot ja selkäydin luokitellaan kuuluvaksi keskushermostoon, josta käytetään myös nimitystä *sentraalinen hermosto*. Keskushermoston lisäksi hermostokokonaisuus jakaantuu ääreishermostoon eli perifeeriseen hermostoon. Ääreishermostoon luetaan kuuluvaksi kaikki muut hermokudokset lukuun ottamatta aivoja ja selkäydintä. Keskushermosto ohjaa lihasten supistumista sekä eri rauhasen toimintaa. Keskushermosto myös vastaanottaa ja prosessoi *sensorista* eli aisteista välittyvää tietoa, jonka mukaan se ohjaa elimistöä. (Leppäluoto ym. 2008, 392.)

### 5.2 Ääreishermosto

Ääreishermostoon kuuluvia osia ovat aivohermot, selkäyttimeen tietoa välittävät sensoriset hermot sekä sieltä lähtevät motoriset hermot, jotka kuljettavat käskyjä lihaksille. Ääreishermosto voidaan edelleen jakaa kolmeen toiminnalliseen osaan, jotka ovat somaattinen hermosto, enterinen hermosto ja autonominen hermosto. (Tortora & Derrickson 2006, 404–405.)

Somaattinen hermosto voidaan jakaa toimintansa mukaan kahteen eri tyyppiin. Motoriset aksonit jotka ohjaavat ihoa, lihaksia sekä niveliä ja ovat niin sanotun tahdonalaisen kontrollin alla sillä yksilö voi säädellä niiden toimintaa oman tahtonsa mukaan. Motoristen neuronien solukeskus sooma sijaitsee keskushermostossa, kun taas niiden aksonit sijaitsevat ääreishermostossa. Somaattisen hermoston sensoriset aksonit keräävät tietoa reseptoriensa välityksellä päästä, iholta ja raajoista. Tämän lisäksi niillä on tärkeä linkki aistitunteuksien muodostamisessa. (Bear ym. 2001, 169; Tortora & Derrickson 2006, 405.)

Autonominen hermosto voidaan somaattisen hermoston tapaan jakaa sensoristen ja motoristen aksonien toiminnan mukaan. Tässäkin tapauksessa sensoriset aksonit keräävät tietoa tärkeistä sisäelimistä kuten vatsasta, keuhkoista ja verisuonista. Tietoja, joita sen-

soriset aksonit välittävät ovat esimerkiksi valtimoverenpaine ja valtimoveren happipitoisuus. Autonomisen hermoston motoriset aksonit voidaan jakaa kahteen pääluokkaan, parasympaattiseen ja sympaattiseen hermostoon. Motoriset aksonit välittävät hermoimpulsseja keskushermostolta verisuonia ja sisäelimiä verhoavalle sileälle lihakselle sekä sydänlihakselle ja rauhasille. Autonominen hermosto muun muassa säätelee verenpainetta muuttamalla sydämen lyöntitiheyttä ja verisuonien läpimittaa. Näiden lisäksi hormoneja erittävien rauhasen toiminta on autonomisen hermoston alaista. (Bear ym. 2001, 169; Tortora & Derrickson 2006, 405.)

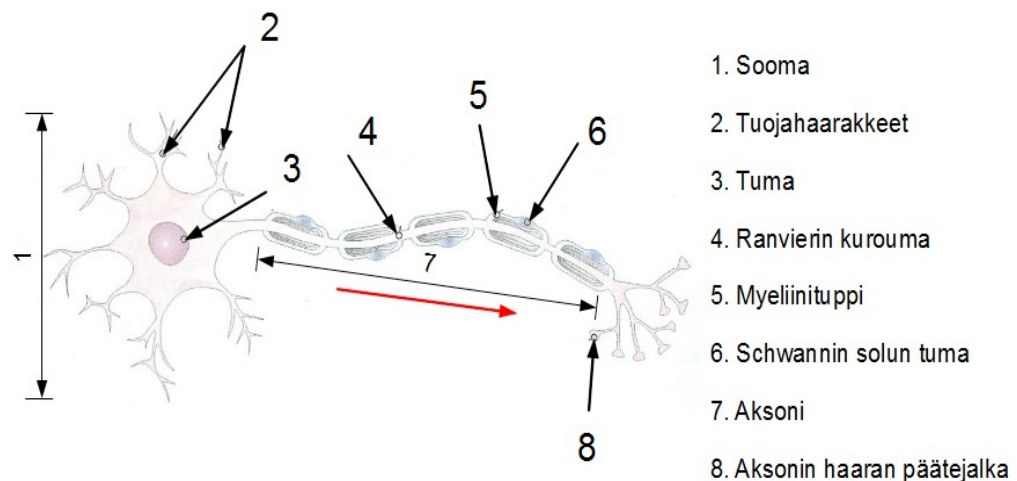
Aiemmin enterinen hermosto liitettiin osaksi autonomista hermostoa. Se hermottaa pääasiassa ruuansulatuselimistöä, jossa sensoriset aksonit valvovat ruuansulatuskanavan kemiallisia muutoksia ja seinämien laajentumista sekä supistumista. Motoriset aksonit säätelevät varsinaista sileää lihasta, joka muuttaa ruuansulatuskanavan kokoa ja täten ohjaa ravinnon liikkuvuutta eli *motiliteettia* sen sisällä. Vatsahappojen erityys sekä ruuansulatuskanavan umpirauhasen ja niiden hormonien erityys on myös enterisen hermoston motoristen aksonien ohjaamaa. (Tortora & Derrickson 2006, 406.)

### 5.3 Neuronit

Hermokudoksen solutason rakenne koostuu kahdentyyppisistä soluista, hermosoluista eli *neuroneista* ja hermotukisoluista eli gliasoluista. Neuronit ovat solujen väliseen kommunikaatioon erikoistuneita soluja ja tämä ominaisuus on havaittavissa niiden rakenteellisessa järjestymisessä ja morfologiassa. Gliasolut ovat hermokudoksen tukirakenteita, jotka tämän lisäksi osallistuvat tietyllä tasolla aktiivisesti hermostolliseen toimintaan. Niiden lukumäärä neuroneihin verrattuna on arviolta 3:1. (Purves ym. 2008, 5–9; Tortora & Derrickson 2006, 409.) Nykytietämyksen mukaan gliasolujen tärkein tehtävä on kuitenkin tukea neuronien toimintaa tarjoamalla niiden toiminnalle soveltuvat olosuhteet (Bear, Connors & Paradiso 2001, 193). Kuvassa 5 on esitetty neuronin rakenne.

Neuronin perusrakenne muodostuu soomasta (1), tuojahaarakkeista (2) ja aksonista (7). Sooma on neuronin keskeinen osa. Se sisältää neuronin soluelimet, joita ympäröi *sytosoli* eli soluliman nestemäinen osa. Neuronin sooman rakenteet ovat hyvin yhteneväiset muiden elimistön solujen kanssa sen sisältäessä tuman (3), Golgin laitteen sekä mito-

kondrioita. Neuronille ominaisia solurakenteita ovat Nisslin jyvät, jotka osallistuvat uusien neuronien rakentamiseen ja vaurioituneiden aksonien korjaamiseen. Tuojaarakkeet eli *dendriitit* ovat puustomaisia rakenteita, joiden välityksellä neuroni ottaa tietoa vastaan ja välittää sen eteenpäin muihin neuronin rakenteisiin. Tuojaarakkeen vastaanottama hermoimpulssi välitetään aksonia pitkin aksonin haaraan ja lopulta aksonin haaran päätejalkaan (8). Tästä hermoimpulssi kulkeutuu synapsin kautta toisen neuronin tuojaarakkeeseen ja lopulta liikkeen suorittavaan lihassoluun tai hormoneja erittävään rauhasoluun. Muita neuronin rakenteita ovat Ranvierin kurouma (4), myeliinituppi (5) ja Schwannin solun tuma (6). Punaisella nuolella on merkitty impulssin kulkusuunta. (Leppäluoto ym. 2008, 392.)



KUVA 5. Neuronin rakenne (Leppäluoto ym. 2008, 393, muokattu)

#### 5.4 Neuraalinen toiminta

Lihassolujen tavoin neuronit ovat sähköiseen lataukseen reagoivia soluja. Tämä sähköinen lataus eli ärsyke muutetaan soluissa *aktiopotentiaaliksi*. Ärsyke kuvaa tarpeeksi voimakkaita ympäristön muutoksia, jotka pystyvät käynnistämään aktiopotentiaalin solussa. Aktiopotentiaali tai hermoimpulssi puolestaan kuvaa neuronin pinnalla kulkevaa sähkösignaalia. Neuronit kommunikoivat keskenään synapsien välityksellä. Synapsi on neuronien välinen liitospinta, jossa neuronin aksonin päätehaara on yhteydessä toisen neuronin dendriittiin, soomaan tai aksoniin.

Synapsi voi olla *inhibitorinen* jolloin se rajoittaa kohteena olevan neuronin toimintaa tai vastaavasti *eksitatorinen* eli toimintaa kiihdyttävä. Neuronien kommunikaatio synapsin kautta perustuu sähköisen impulssiin tai välittäjäaineisiin eli *neurotransmittereihin*. (Nelson 2007, 3; Tortora & Derrickson 2006, 498.)

## 6 TRANSKRANIAALISEN MAGNEETTISTIMULAATION (TMS) KEHITYS

### 6.1 Aivojen sähköisen stimulaation historiaa

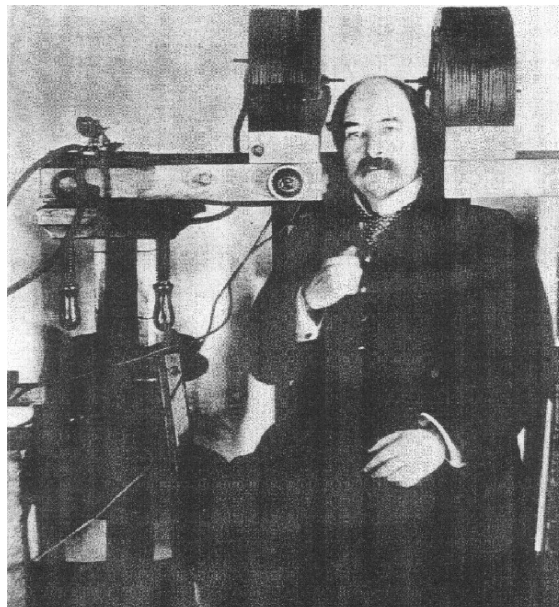
Sähkön ja magnetismin vaikutukset aivoihin ja niiden toimintaan ovat kiehtoneet ihmiskuntaa jo vuosituhansia. Rooman keisari Claudiuksen hovilääkäri Scribonius Largus hoiti päänsärkyä asettamalla marmorisähkörauskuja särystä kärsivän päänahalle. Lisäksi saman menetelmän käytön huomattiin vaikuttavan myös käytökseen ja mielialaan. (Peruzzotti-Jametti, Bacigaluppi, Sandrone & Cambiaghi 2013, 33; Stieg 2008.) Myöhemmin muslimilääkäri Ibn-Sidah havaitsi sähköankeriaiden hyödyt epileptisten kohtauksien hoidossa. Vuonna 1771 Luigi Galvani teki tutkimuksia elävissä kudoksissa esiintyvistä sähköisistä ilmiöistä. Tätä tieteenalaa alettiin myöhemmin nimittää bioelektronikaksi. Galvanin veljenpoika Giovanni Aldani jatkoi setänsä työtä tutkimalla sähkövirran vaikutuksia melankolisten potilaiden hoidossa. (Mial 2012.) Galvanin lisäksi merkittävä tutkija sähköisten ilmiöiden saralla oli Alessandro Volta, joka Galvanin tapaan teki tärkeitä havaintoja bioelektronikkaan liittyen (Bailey, Karhu & Ilmoniemi 2001, 297).

### 6.2 Magneettistimulaation alkutaipaleet

Michael Faradayn vuonna 1831 tekemä keksintö, joka vauhditti sähkön hyväksikäyttöä on myös TMS:n keskeisin käsite. Faraday osoitti, että sähkövirran kulkiessa johdinkelan läpi pystyi se *indusoimaan* eli siirtämään sähkövirran myös toiseen läheiseen johdinkelaan magneettikentän syntymisen myötä. Faradayn havainnoista syntyi sähkömagneettisen *induktion* keskeisin käsite, jolloin johtimen leikatessa magneettivuota syntyy siihen jännite (U). Faradayta ohjaavana uskomuksena oli olettaus, että jos sähkövirta (I) synnyttää magneettikentän, täytyy myös magneettikentän kyetä synnyttämään sähkövirta. Havainnot, joita Faraday teki sähkömagneettisen induction kohdalla olivat käänteentekeviä muun muassa sähkön tuottamisen kannalta generaattoreiden avulla. (Bailey ym. 2001, 297; O'Shea & Walsh 2007, 196; Walsh & Cowey 2000, 73.)



Vuonna 1848 saksalainen fysiologi ja fyysikko Emil du Bois-Reymond osoitti, että hermosolujen toiminnan ja sähkövirran välillä on yhteys. Tämä havainto lisäsi entisestään kiinnostusta aivojen toiminnan kartoittamisesta ja vuonna 1875 David Ferrier tutki aivoalueita stimuloimalla nukutettujen koirien ja apinoiden isoivokuorta sähkövirralla (Cowey 2005, 1185). Aivojen magneettistimulaation ensimmäinen sovellus toteutui vuonna 1896 Jacques-Arsené d'Arsonvalin (1896) suorittamana. Koejärjestelyissä d'Arsonval asetti koehenkilön pään kahden johdinkelan väliin, jotka oli kytketty 42 hertsin (Hz) 110 voltin (V) sähkölähteeseen. Tällöin johdinkeloissa kulki 30 ampeerin (A) suuruinen virta. Kokeessa koehenkilöt raportoivat näköhäiriöistä ja huimauksesta. Näköhäiriöt eivät olleet niinkään seurausta isoivokuoreen kohdistuvasta stimulaatiosta vaan silmän verkkokalvon herkkyydestä magneettikentän aistivaikutuksille. Nämä löydökset vahvisti myöhemmin vuonna 1910 Silvanus P. Thompson (1910) hänen testatessaan samankaltaista testilaitteistoa omakohtaisesti (kuva 6). ( Griskova, Höppner, Ruksenas & Dapsys 2006, 798; Grunhaus, Dannon & Gershon 2002, 93; Hovey & Jalinous 2006, 3; Stieg 2008; Walsh & Cowey 2000, 73.)



KUVA 6. Thompsonin testilaitteisto (Hovey & Jalinous 2006, 3)

### 6.3 Kohti nykyaikaista transkraniaalista magneettistimulaatiota

Vuoden 1950 aikana monet tutkijat jatkoivat Thompsonin viitoittamalla tiellä. Generaattoreiden sekä magneettien kehittyminen mahdollisti 1–2 teslan (T) omaavan magneettivuon synnyttämisen ja täten helpotti toistettavien vaikutusten tutkimista aivoihin kohdistetun magneettistimulaation myötä. (Griskova ym. 2006, 798). Bickfordin & Free-  
 mingin (1965) suorittamassa tutkimuksessa hyödynnettiin magneettistimulaatiota suuntaansa muuttavan eli *oskilloivan* magneettikentän muodossa ihmisten ja eläinten perifeeristen hermojen stimulointiin. Tämänkaltaista tutkimusta jatkoi myös Barker tutkimusryhmänsä kanssa. Barkerin (1974) suorittamassa tutkimuksessa käytettiin lyhytkestoisia magneettipulsseja ihmisen perifeerisen hermoston tutkimiseen. Koehenkilöt raportoivat ihotuntemuksista ja lihassupistuksista. (Bailey ym. 2001, 297; Grunhaus ym. 2002, 93; Hovey & Jalinous 2006, 3; Walsh & Cowey 2000, 74.)

### 6.4 Nykyaikaisen transkraniaalisen magneettistimulaation synty

Terao & Ugawa (2002, 323) luokittelevat ensimmäisen TMS:n klinisen käyttösovelluksen tapahtuneen vuonna 1980. Mertonin & Mortonin (1980) tutkimuksessa koehenkilöiden päänahkaan kohdistettiin yksi suurjännitepiikki, jolloin suhteellisen suuri osuus virrasta kohdistui isoaiukuoreen päänahkan sijasta. Merton ja Morton osoittivat, että kohdistamalla sähköinen stimulaatio motoriseen aivokuoreen, pystyttiin tuottamaan luurankolihasen eli luustolihasen jännittyminen ja havaitsemaan nykäisyn omainen liike sekä stimuloitaessa isoaiukuoren näköaluetta koehenkilöt raportoivat näköhäiriöistä. (Terao & Ugawa 2002, 323.) Mortonin ja Mertonin koejärjestelyissä käytetty menetelmä oli nimeltään transkraniaalinen elektrostimulaatio (TES) varsinaisen transkraniaalisen magneettistimulaation sijaan (TMS). TES-menetelmä oli kuitenkin kivulias ja johti lopulta TMS:n kehittämiseen, jolla pystyttiin stimuloimaan isoaiukuorta samankaltaisesti ilman kiputuntemuksia. (Hallett 2000, 2007; Terao & Ugawa 2002, 323; Walsh & Pascual-Leone 2003, 38.)

Viisi vuotta myöhemmin vuonna 1985 Barker, Jalinous sekä heidän työryhmänsä Sheffieldin yliopistosta raportoivat ensimmäisen onnistuneen isoaiukuoren stimuloinnin tuloksista käyttäen hyväksi TMS:ta. TMS:n käyttöä tämänkaltaisessa tutkimuksessa oli

kartoitettu jo aiemmin vuonna 1976. Haluttuja tuloksia ei kuitenkaan saavutettu, koska teknologia asetti rajoituksia tarpeeksi suurien induktiovirtojen ja magneettikenttien synnyttämisen suhteen. (Walsh 1998, 8.)

Barkerin & Jalinouksen (1985) tekemässä tutkimuksessa tarpeeksi voimakkaan elektromagneettisen induktion avulla pystyttiin stimuloimaan selkärangan juurihermoja. Alkuepäilysten jälkeen heidän kehittämänsä TMS-laitetta uskallettiin kokeilla myös isoäivokuoren eri alueiden stimuloinnissa. Pelkona oli, että magneettipulssi saattaisi vahingoittaa aivoja pysyvästi. (George, Nahas, Kozel, Li, Denslow, Yamanaka, Mishory, Foust, Bohning 2002, 170.) Barkerin ja Jalinouksen työryhmä käytti TMS:ta sekä terveiden että neurologisista sairauksista kärsivien koehenkilöiden tutkimiseen. (Farzan, Barr, Fitzgerald & Daskalis 2012, 341). Kuvassa 7 on esitetty Sheffieldin yliopiston työryhmän kehittämä maailman ensimmäinen kliininen magneettistimulaattori.



KUVA 7. Magneettistimulaattori käytössä ( Walsh & Pascual-Leone 2003, 37)

Ensimmäisen kliinisen transkraniaalisen magneettistimulaattorin käyttö rajoittui pääasiassa isoäivokuoren motorisen korteksin stimulointiin yhdellä magneettipulssilla (Minniussi & Rossini 2011, 580). Koejärjestelyissä testattavan henkilön vasemman käden lihashen toimintaa tarkasteltiin *elektromyografian* (EMG) avulla. EMG:n avulla

voidaan tutkia lihaksen sähköisen toiminnan lisäksi hermolihaskuitosten ja poikkijuovaiseen lihassoluun tulevan liikeneuronin eli *alfamotoneuronin* tilaa (Falck 2006, 420). Kohdistettaessa yksittäinen magneettipulssi oikean aivolohkon isoaivokuoren motoriselle korteksille magneettikentän synnyttämä induktiovirta aktivoi motorisesta korteksista alkavan liikehermoradan eli *kortikospinaaliradan*, joka laukaisee motorisen vasteen tiettyissä vasemman käden lihaksissa. Tutkimusryhmä havaitsi selvän lihasliikkeen vasemmassa kädessä ja löydökset varmistettiin EMG-rekisteröinnin avulla. (Groppa, Oliviero, Eisen, Quartarone, Cohen, Mall, Kaelin-Lang, Mima, Thickbroom, Rossini, Ziemann, Valls-Solé & Siebner 2012, 860; Mozeg & Flak 1999, 159; Miniussi & Rossini 2011, 580.)

Barkerin (1985) julkaisemien tulosten jälkeen TMS:n käyttö keskushermoston tutkimisessa lisääntyi valtavasti ja aiheesta alettiin julkaista entistä enemmän tutkimustuloksia (Grunhaus ym. 2002, 93). TMS:n käyttö rajoittui 1980-luvulla pääasiassa kliinisen neurofysiologian tutkimuskäyttöön, jonka avulla tutkittiin isoaivokuoren sekä kortikospinaaliradan ärsykevasteita (Miniussi & Rossini 2011, 580).

Vuonna 1988 Cadwell Laboratories Inc. esitteli ensimmäisen magneettistimulaattorin, jolla pystyttiin tuottamaan useita magneettipulsseja sekunnissa. Tällaisesta magneettistimulaatiomenetelmästä käytetään nimitystä sarja-TMS (*repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS*). (Bailey ym. 2001, 297). Vuonna 1994 tutkimusryhmä alkoi selvittää sarja-TMS:n uusia käyttöalueita neuropsykologiassa ja mahdollisena hoitona psykiatriin sairauksiin. Kaksi vuotta myöhemmin George ym. (1996) esittivät tutkimuksessaan, että sarja-TMS:n vaikutukset masennuksen hoidossa tuottivat tulosta ja olivat havaittavissa mielialan paranemisena sekä samanaikaisesti verenkierron kiihtymisenä etuotsalohkon alueella. (George ym. 2002, 170; Walsh & Cowey 2000, 74.)

## 7 TRANSKRANIAALINEN MAGNEETTISTIMULAATIO ELI TMS

### 7.1 Faradayn laki

Faradayn laki on keskeisin TMS:n toimintaa ohjaava käsite. Faradayn laki on esitetty matemaattisessa muodossaan yhtälössä 1.

$$\text{YHTÄLÖ 1.} \quad \nabla \times E = -\frac{\partial B}{\partial t}$$

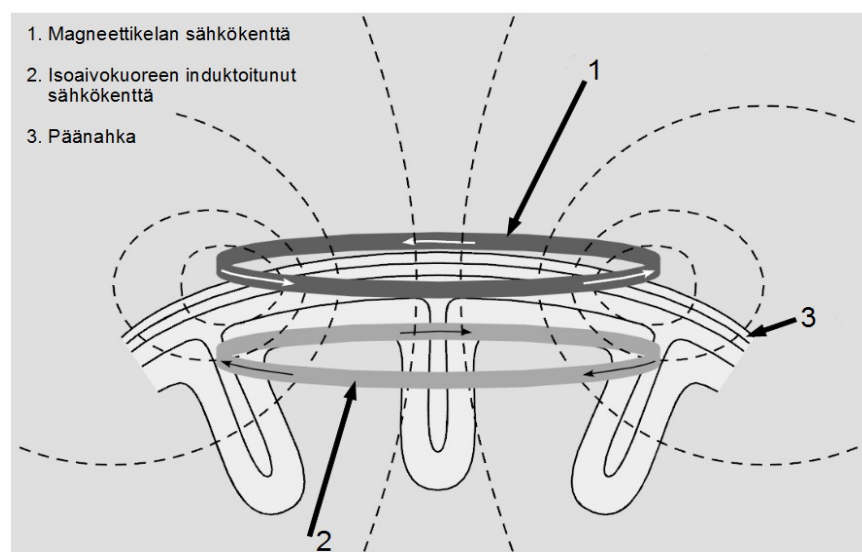
Faradayn lain mukaan ajan suhteen muuttuva magneettikenttä  $B$  synnyttää sähkökentän  $E$ . Tämä sähkökenttä  $E$  määrittää myös kudoksissa kulkevan sähkövirran  $I$  suuruuden. Sähkökentän ja sähkövirran välinen yhteys määritellään Ohmin laissa, jonka mukaan sähkövirran  $I$ , jännitteen  $U$  ja resistanssin  $R$  välillä on yhteys. (Bailey ym. 2001, 298.) Tämä sähkövirta aiheuttaa ärsykevasteen hermosoluissa. Ärsyke aiheuttaa hermosolujen *depolarisaation* eli lepojännitteen hetkellisen häviämisen jolloin niiden solukalvolla tapahtuva jännitemuutos johtaa aktiopotentiaalin käynnistymiseen (Tortora & Derrickson 2006, 406).

### 7.2 TMS:n toimintaperiaate

TMS on noninvasiivinen neurostimulaatio ja neuromodulaatiotekniikka, joka perustuu sähkömagneettiseen induktioon. TMS:ssa halutulle isoaiivokuoren alueelle kohdistetaan päänahan läpi lyhyt magneettipulssi. Syntynyt magneettikenttä läpäisee helposti päänahan, kudokset sekä kallon, jolloin se indusoi isoaiivokuoreen sähkökentän, jonka avulla voidaan keinotekoisesti käynnistää hermosolujen depolarisaatio. Tämä johtaa mahdollisen aktiopotentiaalin käynnistymiseen. Kohdistettaessa stimulaatio isoaiivokuoren motoriselle korteksille voidaan sen avulla käynnistää liikekäsky, joka etenee kortikospinaalirataa pitkin selkäyttimeen ja alemman motoneuronin välityksellä ääreisherموihin. Lihaksen supistuminen tapahtuu niissä tietyissä lihaksissa, jotka kytkeytyvät stimuloituun motoriseen korteksiin.

TMS:n isoavokuorta stimuloiva vaikutus perustuu sähkövirran vaikutukseen eikä varsinaisesti magneettikenttään. (Cracco, Cracco, Maccabee & Amassian 1999, 209; Walsh & Rushworth 1999, 125.)

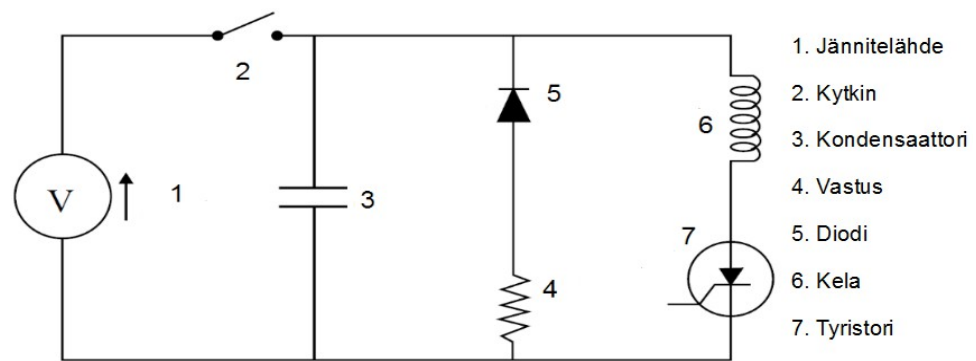
Kuvassa 8 on esitetty TMS:n toimintaperiaate. TMS-laitteen magneettikela (1) asetetaan päänahalla (3) kohtaan, josta isoavokuorta halutaan stimuloida. Magneettikela synnyttää magneettikentän, jota kuvassa havainnollistavat katkoviivat. Magneettikenttä indusoi sähkökentän (2) halutulle isoavokuoren alueelle.



KUVA 8. TMS:n synnyttämän magneettikenttä ja sen indusoima sähkövirta.  
(Hallett 2000, 147, muokattu)

### 7.3 TMS Laitteisto

TMS:ssa käytettävät magneettistimulaattorit koostuvat kahdesta pääosasta. Nämä pääosat ovat löydettävissä jokaisesta laitekokonaisuudesta mallista tai valmistajasta riippumatta. Magneettistimulaattorin toiminnan keskiössä ovat lataus- ja purkuyksikkö sekä varsinainen stimulointikela (Wagner, Antoni & Pascual-Leone 2007, 529). Kuvassa 9 on esitetty tavanomaisen yksittäisen magneettipulssin tuottavan magneettistimulaattorin kytkentäkaavio, jossa on esitettynä jännitelähde (1), kytkin (2), kondensaattori (3), vastus (4), diodi (5), kela (6) ja tyristori (7).



KUVA 9. Tavanomaisen magneettistimulaattorin kytkentäkaavio (Cowey 2005, 1188, muokattu)

Keskeisimmät komponentit magneettistimulaattorin toiminnalle ovat jännitelähde, kondensaattori, kela ja tyristori. Säätelemällä jännitettä voidaan ohjata kondensaattorin virtaa ja täten stimulointikelaan syntyvän sähkökentän suuruutta. Tyristorin avulla säädelään kondensaattoriin varastoituneen virran pääsyä kelaan. Magneettistimulaattorit erotellaan kahteen keskeiseen ryhmään sen mukaan voidaanko niillä tuottaa yksittäisiä magneettipulsseja vai yhdistää useita magneettipulsseja sekä säädellä niiden välistä aikaa eli taajuutta. Tätä taajuussäätelyä tarvitaan erityisesti sarja-TMS menetelmään käytettävissä laitteissa. Rakenteeltaan sarja-TMS:n ja yksittäisen pulssien annostelemiseen tarkoitettut magneettistimulaattorit ovat hyvin samanlaisia poiketen lähinnä tyristorin toiminnan osalta. Nykyaikaisilla sarja-TMS:n tarkoitettulla laitteilla pulssitaajuus voidaan kasvattaa jopa 50 Hz, kun vastaavasti yksittäisen pulssin tuottavilla laitteilla taajuus on yleensä alle 10 Hz. (Wagner ym. 2007, 529, 531; Walsh & Pascual-Leone 2003, 40; Walsh & Rushworth 1999, 126.)

Kuvantamiskeskus- ja apteekkiliikelaitoksen käytössä olevalla Magstimin valmistamalla BiStim järjestelmällä kyetään tuottamaan enimmillään 4 teslan magneettikenttä jolloin laitteen sisäinen purkausvirta kasvaa jopa 5000 A. Yksittäisen pulssin kesto on 100 mikrosekunnista ( $\mu$ s) yhteen millisekuntiin (ms) laitetyypistä riippuen. (Hovey & Jalinous 2006, 3.) Tavallisimpien magneettistimulaattorien tuottaman yksittäisen magneettipulssin kesto on yleisesti yhden millisekuntin luokkaa, kun vastaavasti sarja-TMS laitteilla yhden pulssin kesto voi olla 25 mikrosekuntia (Wagner ym. 2007, 529).

## 7.4 Stimulointikela

Stimulointikelan avulla magneettikenttä saadaan kohdistettua halutulle isoavokuoren alueelle. Stimulointikela muodostuu punotusta kuparilangasta, joka on eristetty ja koto-loitu muovisen suojakotelon sisälle. Kupari on valikoitunut yleiseksi materiaaliksi sen sähkönjohtavuuden, rasituksen ja lämmön kestävyys sekä edullisuuden ja saatavuuden takia. Kelan kuumentamisen vuoksi sen lämpötilaa valvotaan sensoreilla ja liiallisen ylikuumentamisen estämiseksi stimulointikeloihin on liitetty myös turvakytin. Stimulointikelan muoto on valittava huolellisesti, koska se on magneettistimulaattorin ainoa osa, joka on kosketuksessa magneettistimulaatiota saavaan kohteeseen. Yleisimmät TMS:ssä käytettävät kelat ovat pyöreä kela sekä kahdeksikon muotoinen perhoskela (kuva 10). (Hovey & Jalinous 2006, 5; Wagner ym. 2007, 529.)

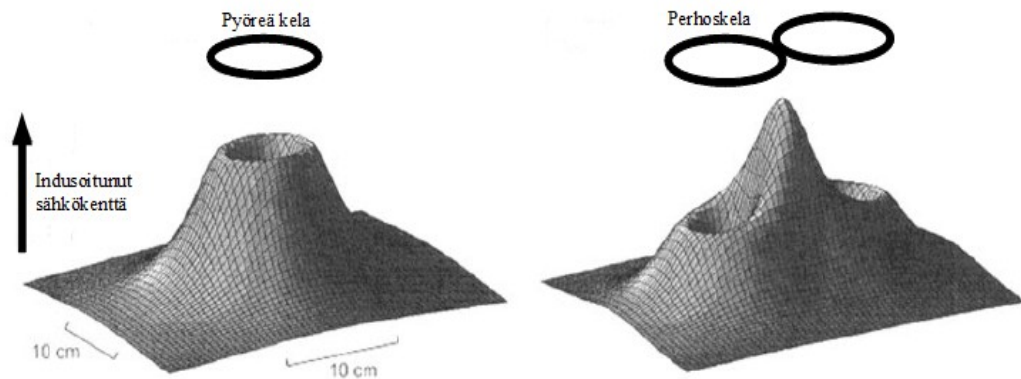


KUVA 10. TMS:ssä käytettävät stimulointikelat (Bailey ym. 2001, 298.)

Stimulaatiokelassa virta kulkee joko aina samaan suuntaan tai vaihtoehtoisesti sekvensseinä molempiin suuntiin. Virran kulkiessa kelassa aina samansuuntaisesti, on se asetettava stimuloitavan alueen päälle aina samalla lailla ja oikein päin, sillä muuten stimulaatiota ei tapahdu. Keloissa joissa virta kulkee molempiin suuntiin voi kela olla kummin päin tahansa stimulaation aikaan saamiseksi (Partanen 2006, 321.)

Stimulointikelan koon, muodon ja sisäisen rakenteen avulla voidaan magneettistimulaatiossa käytettävän magneettikentän kohdetta sekä stimulaation syvyyttä säädellä tarpeen mukaan (Cracco, Cracco, Maccabee & Amassian 1999, 210). Stimulointikelan muoto on verrannollinen muodostuvan sähkökentän muotoon (kuva 11) ja voimakkuuteen.





KUVA 11. Stimulointikelojen indusoiman sähkökentän muoto. (Bailey ym. 2001, 299, muokattu)

Pyöreän kelan indusoima sähkökenttä kiertää aivoissa vastakkaiseen suuntaan kuin ke-  
lassa kulkeva magneettikenttä. Pyöreän kelan synnyttämän sähkökentän intensiteetti on  
korkeimmillaan kelan reuna-alueilla ja se vähenee mentäessä kohti kelan keskustaa. Ke-  
lan keskipisteessä intensiteetti on nolla. Tämän vuoksi haluttu stimulointikohde isoai-  
vuorella pitäisi sijoittaa kelan reuna-alueille. Pyöreän kelan käyttöalueita TMS:ssa ovat  
liikeaivokuoren ja hermotojen stimulointi yksittäisellä pulssilla. Tällaisella kelalla  
voidaan stimuloida laajoja alueita isoavokuorelta. Tämä ominaisuus on erityisen hyö-  
dyllinen silloin kun varsinaisen stimulointikohteen sijaintia ei tiedetä tarkasti. Tällöin  
suurta osaa isoavokuorelta voidaan stimuloida kerralla jolloin on suurempi todennäköi-  
syys löytää haluttu stimulointikohde. (Bailey ym. 2001, 298; Cowey 2005, 1187; Grob-  
ba ym. 2012, 861; Grunhaus ym. 2002, 95; Hovey & Jalinous 2006, 5.)

Kahdeksikon muotoinen perhoskela muodostuu kahdesta pyöreästä kelasta, jotka on yh-  
distetty toisiinsa. Perhoskelalla indusoidun sähkökentän intensiteetti on suurimmillaan  
kelojen välisellä alueella kuvan 11 mukaisesti. Pyöreään kelaan verrattuna perhoskelalla  
voidaan stimuloida isoavokuorta tarkemmin. Kelan intensiteetti on voimakkaimmillaan  
noin 2–4 cm<sup>2</sup> alueella isoavokuorella. Perhoskelan käyttöalueita TMS:ssa ovat tutki-  
mukset, joissa halutaan stimuloida tarkasti tiettyä rajattua aluetta isoavokuorelta. (Bai-  
ley ym. 2001, 298; Grunhaus ym. 2002, 95; Hallett 2007, 187; Hovey & Jalinous 2006,  
5; Miniussi & Rossini 2011, 582.)

## 7.5 Virtapulssi

TMS:lla voidaan indusoida kahden tyyppistä erilaisen aaltomuodon omaavaa virtapuls- sia. Näistä virtapulsseista käytetään nimitystä mono- ja bifaasinen aaltomuoto. Molem- milla aaltomuodoilla on omat vahvuutensa riippuen TMS:n käyttösovellutuksesta. Ylei- sesti klinisen neurologian tutkimuskäytössä TMS-laitteisto on tyypiltään yksittäisen pulssin tuottava, jolloin pääasiallinen aaltomuoto on monofaasinen. (Hovey & Jalinous 2006, 9.) Monofaasinen virtapulssi muodostuu yksittäisestä kelassa kulkevasta virtapii- kistä, joka indusoi korkeimmillaan 2,5 teslan magneettikentän. Magneettikenttä on voi- makkaimmillaan 50  $\mu$ s virtapiikistä, jonka jälkeen se tasapainotetaan vaimennetun pa- luuvirran avulla. (Groppa ym. 2012, 861.)

Bifaasinen virtapulssi on tyypillinen aaltomuoto sarja-TMS laitteissa. Se eroaa mono- faasisesta aaltomuodosta kahdella eri tavalla. Bifaasisessa virtapulssissa 60 % pulssin energiasta palautetaan stimulaattoriin, jolloin sarja-TMS-laitteen kondensaattorit pysty- vät lataamaan nopeammin uuden virtapulssin kelalle tehden sarja-TMS-laitteesta myös energiatehokkaamman verrattuna tavanomaiseen monofaasista aaltomuotoa käyttävään magneettistimulaattoriin. Toinen merkittävä ero bifaasisessa aaltomuodossa on tarve pienemmälle sähkökentän intensiteetille, jolla saadaan indusoitua sähkövirta hermoku- dokseen. Lisäksi neuronit myös reagoivat helpommin bifaasiseen aaltomuotoon. Ilmiö perustuu neuronien kykyyn pitää yllä sähkövarausta, jolloin nopeasti korkeaan intensi- teettiin nostetulla magneettikentällä voidaan stimuloida hermokudosta tehokkaammin, koska neuronit eivät ehdi menettää sähkövaraustaan. (Groppa ym. 2012, 861; Walsh & Pascual-Leone 2003, 40.)

## 8 TRANSKRANIAALISEN MAGNEETTISTIMULAATION MENETELMÄT

### 8.1 Yksi- ja kaksipulssimenetelmät sekä sarjapulssi

TMS:n menetelmät voidaan jakaa kolmeen erilaiseen luokkaan *stimuluksen* annostelutavan mukaan. Annosteltaessa magneettistimuluksia yksi kerrallaan puhutaan yksittäispulssimenetelmästä (*single-pulse TMS, spTMS*). Yksittäispulssimenetelmän yleisin käyttötarkoitus on isoäivokuoren motoristen alueiden kartoitus sekä motorisen aivoalueen ja perifeerisen hermoston stimulointi. Paripulssimenetelmässä (*paired-pulse TMS, ppTMS*) magneettistimuluksia annetaan kaksi kerrallaan ja niiden välistä taukoa voidaan säädellä hallitusti. Nykyään paripulssimenetelmää pidetään yleisesti parhaana menetelmänä motorisen liikeäivokuoren tutkimisessa (Grunhaus ym. 2002, 93). Tämän lisäksi sen käyttö on yleistynyt tutkittaessa erilaisten tautitilojen vaikutusta keskushermoston inhibitoristen ja eksitatoristen synapsien toimintaan (Fitzgerald, Brown & Daskalakis 2002, 326). Sarja-TMS (*repetitive TMS, rTMS*) menetelmässä stimuluksia annetaan sarjoissa. (Rossi, Hallet, Rossini, Pascual-Leone & The Safety of TMS Consensus Group 2009, 2011.)

### 8.2 Motorinen herätepotentiaali (motor evoked potential, MEP)

MEP eli motorinen herätepotentiaali on ulkoisen ärsykkeen (tässä tapauksessa TMS:n) aiheuttama hetkellinen muutos elimistön sähköisessä toiminnassa. MEP voidaan rekistroidä lihaksesta, perifeerisestä hermosta tai selkäytimestä käyttämällä EMG:aa sekä pintaelektrodeja, kun isoäivokuoren motorista korteksia tai keskushermoston kortikospiinaalirataa stimuloidaan TMS:lla. (Maeda & Pascual-Leone 2003, 360–361.)

MEP esitetään kahden mittauselektrodin välisenä jännitteenä ajan funktiona aaltomuodossa. Aaltomuodoista voidaan mitata aallon huipun korkeus eli *amplitudi* ja viipymäaika eli *latenssi*. Amplitudi kuvaa stimuluksista aktivoituneiden motoristen neuronien määrää ja niiden toiminnan samanaikaisuutta. (Haraldsson, Ferrarelli, Kalin & Tononi 2004, 4; Nyrke 2006, 248.)

Kortikospinaaliradan rakenteellisen eheyden lisäksi motorisen korteksin sekä hermojuurien ärsykevastetta ja perifeerisen hermoston kytkeytymistä lihaksiin voidaan arvioida amplitudin avulla. (Kobayashi & Pascual-Leone 2003, 148.)

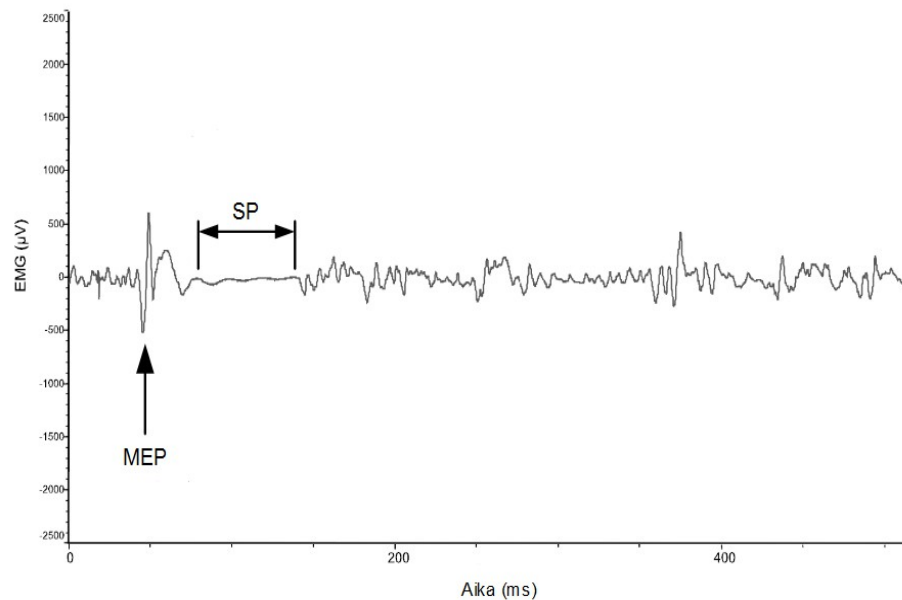
Latenssi eli viipymäaika kuvaa aikaa, joka kuluu ärsykkeen alusta aallon tiettyyn kohtaan. Tämä kohta voi olla aallon alku, huippu tai pohja. Latenssi kuvaa impulssin kulku- ja käsittelynopeutta kortikospinaaliradastossa. Latenssiarvoissa on merkittäviä vaihteluja eri radastojen välillä. Latenssista pystytään laskemaan hermojohtumisaika minkä vuoksi sen käyttöarvoa voidaan pitää suurempana verrattuna amplitudiin johon vaikuttavat suuresti erilaiset tekijät. (Haraldsson, Ferrarelli, Kalin & Tononi 2004, 4; Kobayashi & Pascual-Leone 2003, 148; Maeda & Pascual-Leone 2003, 360–361; Nyrke 2006, 248.)

### 8.3 Yksittäispulssimenetelmällä mitattavat suureet

Annosteltaessa *stimulus* iso-aivokuoren motoriselle korteksille voidaan määrittää motorinen kynnys (*motor threshold, MT*) sekä inhibitioaika (*silent period, SP*). Edellä mainitut parametrit ovat MEP:n ohella yleisimpiä yksittäispulssimenetelmällä mitattavia suureita. Motorinen kynnys on kortikaalisen ärsykevasteen mittayksikkö (Kähkönen & Ilmoniemi 2004, 258). Sillä tarkoitetaan pienintä intensiteettiä, jolla kohdelihaksessa saadaan aikaan MEP, kun stimulus kohdistetaan motoriselle korteksille. Nykyään motorisen kynnyksen käsite on laajentunut ja sillä viitataan pienimpään stimulaatiointensiteettiin, jolla saadaan aikaan amplitudiltaan suurempi kuin 50  $\mu\text{V}$  MEP vähintään puolessa kaikista stimuloitinkerroista kohdelihaksen ollessa levossa tai kevyen aktiivisen lihassupistuksen alaisena. (Kobayashi & Pascual-Leone 2003, 146.)

Inhibitioaika eli silent period (SP) on kohdelihaksen EMG-aktiivisuudessa havaittava tauko. Se on kortikaalisen inhibition mittayksikkö (Kähkönen & Ilmoniemi 2004, 258). Inhibitioaika tarkoittaa aikaa MEP:n lopusta tahdonalaisen lihaksen normaalin EMG-aktiivisuuden palautumiseen. Inhibitioaika saadaan tuotettua antamalla TMS-stimulus iso-aivokuoren motoriselle korteksille samalla kun kohteena oleva lihas on jännittyneenä ja täten elektromyografisesti aktiivisena. (Kobayashi & Pascual-Leone 2003, 148.)

Inhibitioaika kestää 30–40 ms stimuluksen antamisen jälkeen (Fitzgerald, Brown & Daskalakis 2002, 325). Kuvassa 12 on esitettyä motorinen herätepotentiaali (MEP) ja inhibitioaika (SP) EMG-rekisteröinnin aktiivisuuskäyrässä.



KUVA 12. MEP ja SP EMG-rekisteröinnissä. (Fitzgerald, Brown & Daskalakis 2002, 325, muokattu)

#### 8.4 Paripulssimenetelmällä mitattavat suureet

Paripulssimenetelmä on yksi tutkituimmista TMS:n menetelmistä (Grunhaus ym. 2002, 93). Sen avulla voidaan mitata motorisen korteksin inhibitiota ja eksitaatiota, mutta laajojen käyttömahdollisuuksiensa vuoksi menetelmää on alettu hyödyntää myös muiden ei-motoristen isoivokuoren alueiden tutkimiseen esimerkiksi masennuksen ja skitsofrenian kohdalla. (Kobayashi & Pascual-Leone 2003, 148).

Paripulssimenetelmä muodostuu kahdesta peräkkäin isoivokuoren samaan kohtaan annettavasta stimuluksista. Ehdollistava stimulus (*conditioning stimulus*, CS) edeltää varsinaista testistimulusta (*test stimulus*, TS). Näiden kahden stimuluksen välistä aikaa kutsutaan stimulusintervalliksi (*interstimulus interval*, ISI). Stimulusintervalli on kestoaltaan yleensä 1–15 ms. Säätelemällä ehdollistavan stimuluksen intensiteettiä, testistimuluksen intensiteettiä ja stimulusintervallin aikaa, voidaan testistimulusta joko vaimentaa tai

vahvistaa. Tällä tutkimusjärjestelyllä voidaan tutkia ensimmäisen stimuluksen vaikutusta testistimuluksen aiheuttamaan MEP:n amplitudiin. (Barr, Fitzgerald, Farzan, George & Daskalakis 2008, 329; McClintcock, Freitas, Oberman, Lisanby & Pascual-Leone 2011, 22; Rossi & Rossini 2004, 274.)

Paripulssimenetelmällä varsinaisen tarkastelun alla ovat isoäivokuoren sisäiset eli *intra-kortikaalisesti* tapahtuvat prosessit, joista käytetään nimitystä inhibitio ja fasilitaatio. Suurin inhibitorinen vaikutus saavutetaan lyhyellä 1–4 ms stimulusintervallilla ja ehdollistavan stimuluksen ollessa 40–60 % motorisesta kynnyksestä jolloin MEP vaimenee 20–40 %. Fasilitaatiossa stimulusintervallia kasvatetaan 7–20 ms, jolloin MEP:ssa havaittava vahvistuminen voi olla 120–300 %, koska fasilitaatiossa impulssin kulku helpottuu. Inhibition ja fasilitaation tutkiminen sekä niissä tapahtuvat muutokset kertovat erilaisista neurologisista sairauksista ja niiden avulla voidaan tutkia myös keskushermostoon vaikuttavien lääkeaineiden vaikutuksia. (Barr ym. 2008, 329; Kobayashi & Pascual-Leone 2003, 148; Maeda & Pascual-Leone 2003, 363; Rossi & Rossini 2004, 274.)

## 9 TMS:n KÄYTTÖ HOITO- JA TUTKIMUSTARKOITUKSESSA

### 9.1 TMS:n käyttö Kuvantamiskeskuksessa

Kuvantamiskeskus- ja apteekkiliikelaitoksessa TMS:ta käytetään kasvohermon (*nervus facialis*) toiminnan tutkimiseen. Kasvohermo oli yksi ensimmäisistä hermoista, joiden stimulointiin käytettiin TMS:ta ja sen vaikutuksia kasvohermoon on tutkittu hyvin laajasti erilaisten tutkimusten yhteydessä. (Terao & Ugawa 2002, 323.)

Suurin osa kasvohermosta sijaitsee kallon sisällä ja yleisesti käytössä olevalla *elektro-neuromyografia* eli *ENMG-tutkimuksella* voidaan tutkia vain kallon ulkoista kasvohermon osaa. TMS:n avulla kasvohermolle voidaan tehdä laajempia neurofysiologisia tutkimuksia verrattuna tavanomaisempiin neuromuskulaarijärjestelmän tutkimuksiin. TMS mahdollistaa tutkimusten tekemisen sekä kortikaalisille että perifeerisille motorisille alueille sekä kallon sisäiselle kasvohermon osalle. Perifeerisen hermoston toiminnan tutkimisen lisäksi TMS:n avulla saadaan tietoa kasvohermon mahdollisen anatomisen vaurion laadusta sekä hermon epänormaalin toiminnan taustalla olevan tilan syystä (*etiologiasta*) ja ennusteesta. Tällainen tilanne voi olla esimerkiksi tutkittaessa muusta sairaudesta johtumatonta (*idiopaattista*) kasvohermohalvausta eli Bellin pareesia jolloin pystytään arvioimaan kokonaisvaltaisesti hermoimpulssin kulkua kasvojen lihaksille, arvioimaan halvauksen laajuutta sekä erottamaan toisistaan aivoperäinen eli sentraalinen ja varsinaisen hermon vauriosta johtuva perifeerinen kasvohermohalvaus. (Groppa ym. 2012, 875; Terao & Ugawa 2002, 325; Hovey & Jalinous 2006, 23.)

### 9.2 TMS:n käyttö kasvaintutkimuksissa

TMS:n käyttö kasvaintutkimuksissa viittaa niin sanottuihin ”virtual lesion”-tutkimuksiin. Vapaasti suomennettuna ”virtual lesion”-tutkimukset tarkoittavat TMS:n käyttöä virtuaalisten kasvainten simulointiin isoavokuorella. Tavanomaisimmilla neurologian tutkimusmenetelmillä, kuten funktionaalisella magneettikuvauksella (fMRI), elektroenkefalografialla (EEG) ja siinä mitattavilla tapahtumapotentialeilla (*event-related potential, ERP*) voidaan tutkia hermosolujen muokkautuvuutta eli *plastisiteettia* sekä kartoit-

taa aivojen toimintaa TMS:n tapaan. Tavanomaiset tutkimusmenetelmät pohjautuvat kuitenkin aktiivisuuden ja toiminnan välisen yhteyden tutkimiseen. Verrattuna tavanomaisempiin neurologian tutkimuksiin TMS:lla on mahdollista tutkia eri aivoalueiden merkitystä ja tarpeellisuutta tiettyjen toimintojen suorituksessa eikä niinkään arvioida niiden aktiivisuutta näiden toimintojen aikana. (Bolognini & Ro 2010, 9647; O'Malley, Ro & Levin 2006, 60.)

Virtuaalisella kasvaimella tarkoitetaan TMS:n indusoiman sähkökentän häiritsevää vaikutusta normaaliin aivotointaan. TMS:lla luotu virtuaalinen kasvain voi siis osaltaan häiritä normaalia aivotointia oikean aivokasvaimen tapaan. Tämä normaalia aivotointia häiritsevä vaikutus on keskeisessä osassa, kun virtuaalisten kasvainten avulla tutkitaan eri aivoalueiden merkitystä eri toimintojen suorituksessa. Kohdistettaessa TMS:n stimulus motoriselle aivokuorelle, saadaan aikaan lihasnykäisy ja kun vastaavasti stimulus kohdistetaan näköaivokuorelle, saadaan aikaan näköhäiriöitä. Virtuaalisia kasvaimia hyödyntävissä tutkimuksissa tämä häiritsevä vaikutus kohdistetaan aivoalueille, jotka vastaavat havainnoinnista, motorisesta suorituksesta tai korkeammista kognitiivisista toiminnoista. Ilmeisin TMS:lla luodun virtuaalisen kasvaimen vaikutus on Brocan puhealueelle kohdistettu korkealla taajuudella annosteltava stimulaatio. Tällöin voidaan käytännössä kokonaan estää sujuvan puheen muodostaminen. (George 2010, 1763; George ym. 2002, 173; Siebner & Rothwell 2002, 6).

Virtuaalisen kasvaimen häiritsevä vaikutus ei keskeytä tiettyyn toimintaan liittyvää normaalia hermostollista toimintaa vaan aiheuttaa enemmänkin taustamelua neuraalisen aktivaatiokuvion taustalle, joka puolestaan aiheuttaa epäjärjestystä muuten hyvin organisoituun toimintajärjestelmään (Walsh & Cowey 2000, 74). Aktivaatiokuvion manipuloimisen ohella virtuaalisen kasvaimen häiritsevä vaikutus aiheuttaa estävän postsynaptisen potentiaalin (IPSP), joka laskee isoavokuoren aktiivisuutta 50–200 ms ajaksi (Siebner & Rothwell 2002, 6). Virtuaalisten kasvainten tutkimuskäytön etu on, että ne eivät aiheuta pysyvää vauriota aivoille ja hermostollisille rakenteille (Sack & Linden 2003, 44). Virtuaalinen kasvain on läsnä aivoissa niin kauan kuin aktiivista stimulaatiota annostellaan TMS:lla (George ym. 2002, 173).



TMS:lla luotu virtuaalinen kasvain voidaan kohdistaa käytännössä kaikille isoivokuoren alueille minkä vuoksi sen käyttö tutkimustarkoituksessa on vastannut kysymyksiin aivoalueiden tarkoituksesta ja ajoituksesta eri toimintojen yhteydessä (Pascual-Leone, Walsh & Rothwell 2000, 233; Siebner & Rothwell 2002, 6).

### 9.3 TMS:n käyttö muistitutkimuksessa

Muistin tutkiminen TMS:lla on suurelta osin keskittynyt tutkimaan eri aivoalueiden merkitystä työmuistin muodostamisessa. TMS:n avulla on siis pystytty paikantamaan muistiprosessit (Hallett 2007, 189). Työmuistilla tarkoitetaan aivojen järjestelmää, joka varastoi ja muokkaa väliaikaisesti kognitiivisille prosesseille, kuten kielen ymmärtämiselle, päättelylle ja oppimiselle oleellista tietoa. Baddeleyn ja Hitchin mallin mukaan työmuisti voidaan edelleen jakaa kolmeen alaosaan. Keskusyksikkö ohjaa tarkkaavaisuutta ja säätelee muiden alayksiköiden tiedonhallintaa ja varastointia. Alayksiköt koostavat tietoa objektien ominaisuuksista ja avaruudellisesta sijainnista näkökentässä ohjaavasta visuospatiaalisesta muistilehtiöstä sekä fonologisesta silmukasta, joka varastoi ja kerta verbaalista tietoa. (Baddeley 1992, 556.)

TMS:ta käyttäen on saatu selville, että keskeisessä osassa työmuistissa on aivoalue nimeltään *dorsolateraalinen prefrontaalinen aivokuori*. Tälle alueelle kohdistettu TMS-pulssi on eri tutkimusten yhteydessä häirinnyt sanojen yhdistämistä kuviin ja sanojen muistamista lukemisen jälkeen. (Hallett 2007, 190; Lisanby, Luber, Perera & Sackeim 2000, 267; Walsh & Cowey 2000, 77; Weigand, Grimm, Astalosch, Guo, Briesemeister, Lisanby, Luber, & Bajbouj 2013, 1.)

Työmuistin tutkiminen on korostunut, kun TMS:n avulla on alettu tutkimaan skitsofrenian, Alzheimerin taudin sekä Parkinsonin taudin taustalla olevia mekanismeja. Erityisesti työmuistin keskusyksiköllinen osa on altis Alzheimerin taudin vaikutuksille ja eräs skitsofrenian merkittävimmistä oireista on työmuistin toiminnan häiriintyminen. (Honey & Fletcher 2006, 59).

TMS:n käyttäminen muistin tutkimiseen on vielä suhteellisen kokeellista muihin TMS:n tutkimusalueisiin verrattuna. TMS on kuitenkin vakiinnuttanut paikkansa tällä sektorilla ja yhdistettynä positroniemissiotomografian (PET) kanssa on muistitutkimusten osalta saatu lupaavia tuloksia. (Lisanby ym. 2000, 267; Mottaghy 2006, 85.) PET perustuu radioaktiivisten merkkiaineiden pitoisuuksien mittaamiseen aktiivisilla aivoalueilla (Pääkönen, Könönen, Eskola, Jousmäki, Huttunen 2006, 349).

#### 9.4 TMS:n käyttö masennuksen hoidossa

Merkittävä osa masennusta sairastavista potilaista ei saa toivottua hoitovastetta tavanomaisimmista masennuksen hoitoon käytettävistä menetelmistä. TMS:n merkitystä psykiatristen häiriötilojen hoidossa on tutkittu laajasti ja suurin osa tutkimuksista onkin keskittynyt pääasiallisesti rTMS:n antidepressiiviseen vaikutukseen masennuksen kohdalla. TMS on lupaava menetelmä, jolla on potentiaalista tehoa sekä masennuksen hoidossa että masennuksen syntymisen eli sen *patofysiologisten* prosessien ymmärtämisessä. (George, Nahas, Borckardt, Anderson, Foust, Burns, Kose & Short 2007, 250; Hasey, Joffe & Ivanski 2000, 79.) Masennuksen lisäksi rTMS:n terapeutista vaikutusta on masennuksen lisäksi tutkittu manian, pakko-oireisen häiriön, skitsofrenian ja posttraumaattisen stressin yhteydessä (Lisanby, Kinnunen & Crupain 2002, 353–354; Post & Keck 2001, 193; Ustohal, Prikryl, Prikrylova Kucerova & Ceskova 2011, 4–5).

Alun perin masennuksen hoitoon tarkoitettu rTMS kohdistettiin päälaen alueelle. Positroniemissiotomografian (PET) keksimisen myötä masennuksen funktionaalista neuroanatomiää pystyttiin tutkimaan syvällisemmin ja ymmärrettiin yhteys masennuksen sekä heikentyneen glukoosin imeytymisen ja hidastuneen verenkierron välillä vasemmanpuoleisella dorsolateraalaisella prefrontaalisella aivokuorella. Nykyään vasemmanpuoleinen dorsolateraalinen prefrontaalinen aivokuori onkin pääasiallinen kohdealue, kun rTMS:ta hyödynnetään masennuksen hoidossa. Tavoitteena vasemmanpuoleisen dorsolateraalisen prefrontaalisen aivokuoren stimuloinnissa on kiihdyttää sen toimintaa korkealla taajuuudella annettavalla rTMS:lla. Vastaavasti oikeanpuoleisen dorsolateraalisen prefrontaalisen aivokuoren aktiivisuutta voidaan vaimentaa matalalla taajuuudella ja tällöin aivo-kuorten välistä eroa aktiivisuudessa pystytään kaventamaan. (Reardon, Altinay & Cristancho 2010, 26–27; Schönfeldt-Lecuona, Lefaucheur, Cardenas-Morales, Wolf, Kammer & Herwig 2010, 38; Ustohal ym. 2011, 5.)

rTMS eroaa osittain sähköhoidosta eli elektrokonvulsiivisesta hoidosta (ECT), jota pidetään vaikean masennuksen kannalta merkittävimpanä hoitomuotona. Suurin ero rTMS:n ja sähköhoidon välillä on, että rTMS:ssa potilas ei tarvitse kivunpoistomenetelmää eli *anestesiaa* toimenpiteen ajaksi. Prekliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että molemmat menetelmät vaikuttavat pitkälti samoihin asioihin aivojen toiminnassa. (Hovey & Jalinous 2006, 36; Ustohal ym. 2011, 10.)

## 9.5 TMS:n käyttö tinnituksen hoidossa

Tinnitus on suhteellisen yleinen tila. Arviolta 10 % aikuisväestöstä kärsii tinnituksesta ja 1 % tinnitus vaikuttaa merkittävästi elämänlaatuun aiheuttaen unettomuutta, masennusta ja ahdistuneisuutta (Kleinjung, Steffens, Sand, Murthum, Hajak, Strutz, Langguth & Eichhammer 2007, 589; Langguth, De Ridder, Dornhoffer, Eichhammer, Folmer, Frank, Fregni, Gerloff, Khedr, Kleinjung, Landgrebe, Lee, Lefaucœur, Londero, Marcondes, Moller, Pascual-Leone, Plewnia, Rossi, Sanchez, Sand, Schlee, Pysch, Steffens, van de Heyning & Hajak 2008, 193; Londero, Langguth, De Ridder, Bonfils & Lefaucœur 2006, 146; Müller, Lorenz, Langguth & Weisz 2013, 1).

Tinnituksen ominaisin piirre on äänen kuuleminen ilman ulkoista äänilähdettä. Tinnituksen kestäessä kuudesta kuukaudesta vuoteen se luokitellaan usein krooniseksi. Tinnituksesta on erotettavissa kaksi eri alaryhmää, jotka ovat objektiivinen ja subjektiivinen tinnitus. Objektiivinen tinnitus syntyy usein kehon sisäisistä tekijöistä kuten lihasten, verisuonten tai nivelten poikkeavuudesta. Verrattuna subjektiiviseen alamuotoon objektiivinen tinnitus on huomattavasti harvinaisempi ja joissain tapauksissa hoidettavissa leikkauksella. Subjektiivinen tinnitus on alkuperältään neuropsykologista, eikä sille ole löydettävissä varsinaista sisäistä tai ulkoista syytä. (Fioretti, Eibenstein & Fusetti 2011, 12; Kleinjung ym. 2007; Londero ym. 2006, 146.)

Tinnituksen taustalla olevaa syntymekanismia ei ole täysin pystytty selvittämään, mutta useimmissa tapauksissa tinnitukseen liittyy sisemmän korvan karvasolujen vaurioituminen (Müller ym. 2013, 1). Kuvantamismenetelmien avulla on saatu selville, että tinnituksen alkuperä on osittain keskushermostollista ja siihen ovat yhteydessä kuulotiet, kuuloaivokuori ja jossain määrin myös kuulon kannalta epäoleelliset aivoalueet. (Langguth, Schecklmann, Lehner, Landgrebe, Poeppi, Kreuzer, Schlee, Weisz, Vanneste, De Ridder 2012, 1). Keskushermostollista alkuperää tukee myös tinnituksen alhainen hoitovaste kirurgisten toimenpiteiden kohdalla (Smith, Mennemeier, Bartel, Chelette, Kimbrell, Triggs, & Dornhoffer 2007, 529). Tinnituksen hoidossa rTMS edustaa uudemman sukupolven hoitomenetelmää. Tutkimuksissa rTMS:ta on annosteltu sekä korkealla (10–20 Hz) että matalalla (1 Hz) taajuuksella, mutta tulokset ovat vielä ristiriitaisia. (Fioretti, Eibenstein & Fusetti 2011, 12; Langguth ym. 2008, 194.)

## 9.6 TMS:n käyttö kivun hoidossa

Hiljattain TMS:n käyttö on laajentunut yleiseksi työkaluksi tutkittaessa kivun syntymekanismeja. Lisäksi useissa tutkimuksissa kivun hoidosta on rTMS:lla saatu lupaavia tuloksia. Erityisen paljon rTMS:n vaikutuksia on tutkittu kroonisen kivun yhteydessä. Suoranaisen hoitokäytön lisäksi rTMS:ta käytetään hyödyksi tutkittaessa muiden kivunlievitysmenetelmien hoitovastetta. Ennen magneettistimulaatiota yksi tällaisista edelleen käytössä olevista hoitomenetelmistä oli 1990-luvun alussa kehitetty *neuromodulaatio*-menetelmä, jossa kehon sisään asennettavien elektrodien avulla muokataan hermoston toimintaa. Neuromodulaation ongelmina ovat kuitenkin sen *invasiivinen* luonne ja lopullinen hoitovaste, jossa kivun lieventyminen on hyvin yksilökohtaista. (Hovey & Jalinous 2006, 33; Lefaucheur 2008, 799; Lefaucher, Antal, Ahdab, Ciampi de Andrade, Fregni, Khedr, Nitsche & Paulus 2008, 338.)

Krooninen kipu on kipua, joka on kestänyt yli kuusi kuukautta. Se on yksi yleisimmistä oireista ja arviolta 10–20 % länsimaiden aikuisista kärsii kroonisesta kivusta. Kroonisen kivun hoitaminen on haasteellista ja pidentynyt kipu johtaa yleensä hoitojen tehon laskemiseen entisestään, joka puolestaan voi aiheuttaa potilailla muita psykologisia ongelmia. Erityisen ongelmalliseksi krooninen kipu muodostuu, kun sen alkuperälle ei löydy selvää syytä. Tällöin puhutaan selittämättömästä kroonisesta kivusta. Selittämätöntä kroonista kipua tavataan tavallisimmin henkilöillä, joilla on taustalla ahdistuneisuushäiriö tai masennusta. Kivun esiintyminen masennuksen yhteydessä onkin yleensä merkki vakavasta ja lääkehoidolle vastustuskykyisestä (*resistentistä*) masennuksesta. (Li, Su, Hsieh & Ho 2013, 1; Fregni, Freedman & Pascual-Leone 2007, 188.)

Kroonisen kivun taustalla ovat vaurion tai toimintahäiriön aiheuttamat plastiset muutokset keskus- tai ääreishermostossa. Tyypillisiä krooniseen kipuun liittyviä tekijöitä ovat kivulle herkistyminen (*hyperalgesia*) ja kivuttoman ärsykkeen muuttuminen kipua aiheuttavaksi (*allodynia*). Nämä tekijät liittyvät kipuhermopäätteiden eli noiseporien muuttuneeseen herätepotentiaaliin. Hyperalgesia eli kivulle herkistyminen on luonnollinen reaktio vaurion ja tulehduksen yhteydessä, mutta kroonisessa kivussa hyperalgesia ei poistu hermostoon tulleiden muutosten takia. (Fregni, Freedman & Pascual-Leone 2007, 188; Pridmore, Oberoi, Marcolin & George 2005, 258.)

## **10 OPINNÄYTETYÖPROSESSI**

### **10.1 Aihevalinta**

Opinnäytetyön aihe saatiin syyskuussa 2012. Tämän pohjalta laadittiin ideapaperi ja aloitettiin lähdemateriaalin koostaminen. Aihe pysyi koko opinnäytetyöprosessin ajan pääosin muuttumattomana. Opinnäytetyösuunnitelma toimitettiin ohjaaville opettajille tammikuussa 2013 ja tarvittavien korjausten jälkeen suunnitelma toimitettiin työelämälle maaliskuussa 2013. Lopullinen lupa opinnäytetyölle saatiin maaliskuussa 2013.

### **10.2 Opinnäytetyön tiedonhankinta**

Opinnäytetyön tiedonhankinta koostui varsinaisesta lähdemateriaalista ja kirjallisuuskatsauksen muodostavista tutkimuksista. Lähdemateriaalin koostaminen kokonaisuudessaan saatiin valmiiksi toukokuussa 2013. Tämän jälkeen pääasiallinen tiedonhaku muodostui tutkimusartikkelien etsimisestä sekä niiden lukemisesta ja analysoinnista. Tiedonhaku toteutettiin kahdessa vaiheessa toukokuussa 2013 ja sitä täydennettiin vielä heinäelokuussa 2013.

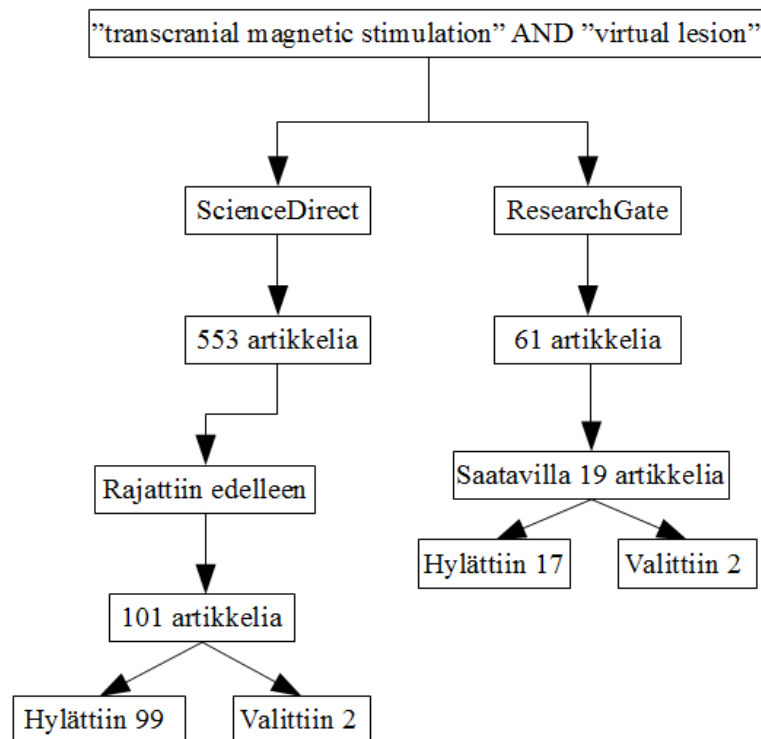
Tutkimusartikkeleissa haku rajattiin koskemaan kymmenen vuoden jakson (2003–2013) aikana tehtyjä tutkimuksia. Artikkelien hakutietokantoina päädyttiin käyttämään kolmea aihepiiriin parhaiten sopivaa tietokantaa, jotka olivat Elsvier kustantamon ylläpitämä ja omistama elektronisen aineiston hakutietokanta ScienceDirect, yksityisessä omistuksessa oleva ResearchGate sekä EBSCO kustantamon omistama elektronisen aineiston tietokanta CINAHL. Näistä hakukoneista ScienceDirect ja ResearchGate tuottivat parhaimmat hakutulokset.

Laajan artikkelitarjonnan vuoksi hakusanoja jouduttiin täsmentämään tarkemmiksi ja etsimään artikkeleita vain ennalta määriteltujen tutkimus- ja hoitomenetelmien osalta. Haettaessa artikkeleja ScienceDirect-tietokannasta jouduttiin hakuja osittain rajaamaan vielä lisää laajojen viitteiden vuoksi. Haut rajattiin koskemaan vain tutkimusartikkeleita, joita ScienceDirect-tietokannassa edustivat ”Journal Article”-julkaisut ja ResearchGate-

tietokannassa tutkimusartikkelit haettiin "Publications"-julkaisuista. Hakusanoina käytettiin tutkimusmenetelmää ja tutkittavaa ilmiötä, jotka yhdistettiin toisiinsa Boolean logiikan mukaisella operaattorilla "AND". Hakusanat olivat "transcranial magnetic stimulation" AND "virtual lesion", "transcranial magnetic stimulation" AND "memory", "transcranial magnetic stimulation" AND "tinnitus", "transcranial magnetic stimulation" AND "pain" ja "transcranial magnetic stimulation" AND "depression".

### 10.3 Tutkimusten sisäänotto

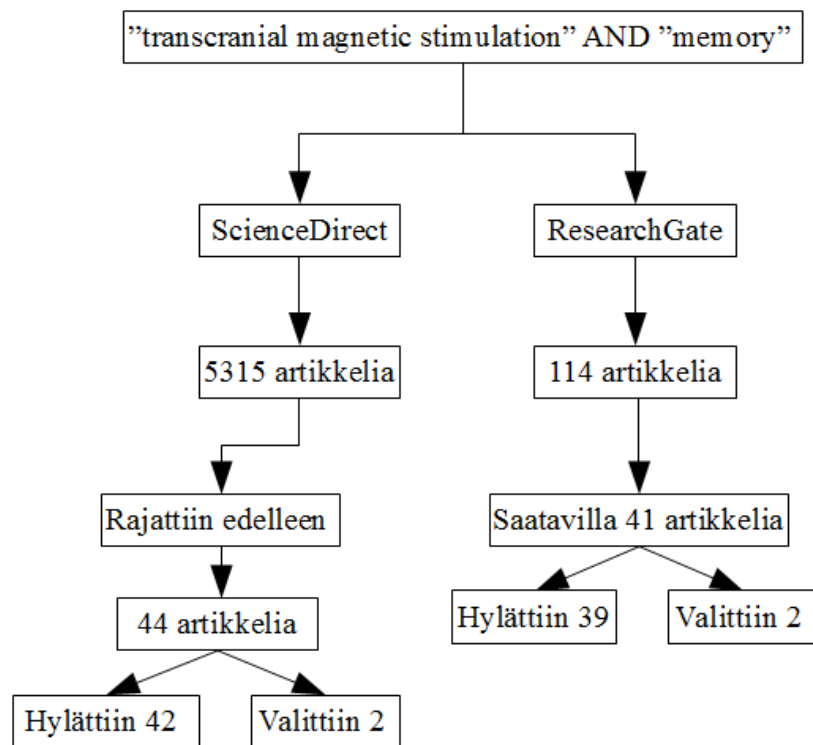
Kuviossa 1 on esitetty tutkimusten sisäänotto hakusanoilla ”transcranial magnetic stimulation” AND ”virtual lesion”. ScienceDirect-tietokannassa hakusanat tuottivat 553 artikkelia, jolloin hakua jouduttiin rajaamaan koskemaan vain aiheita ”tms”, transcranial magnetic” ja ”rtms” käyttäen avuksi tietokannan omia työkaluja. Rajauksen avulla artikkelien lukumäärä pienentyi 101 artikkeliin. Näistä artikkeleista kaksi hylättiin vieraan kielen vuoksi (italia ja saksa). Löytyneistä artikkeleista 99 hylättiin otsikon tai abstraktin perusteella niiden ollessa aiheajauksen ulkopuolella. Mukaan valittiin kaksi artikkelia. ResearchGate-tietokannassa haku tuotti 61 artikkelia, joista 19 oli saatavilla. Näistä artikkelista kaksi valittiin mukaan kirjallisuuskatsaukseen.



KUVIO 1. ”Virtual lesion”-tutkimusten sisäänotto.

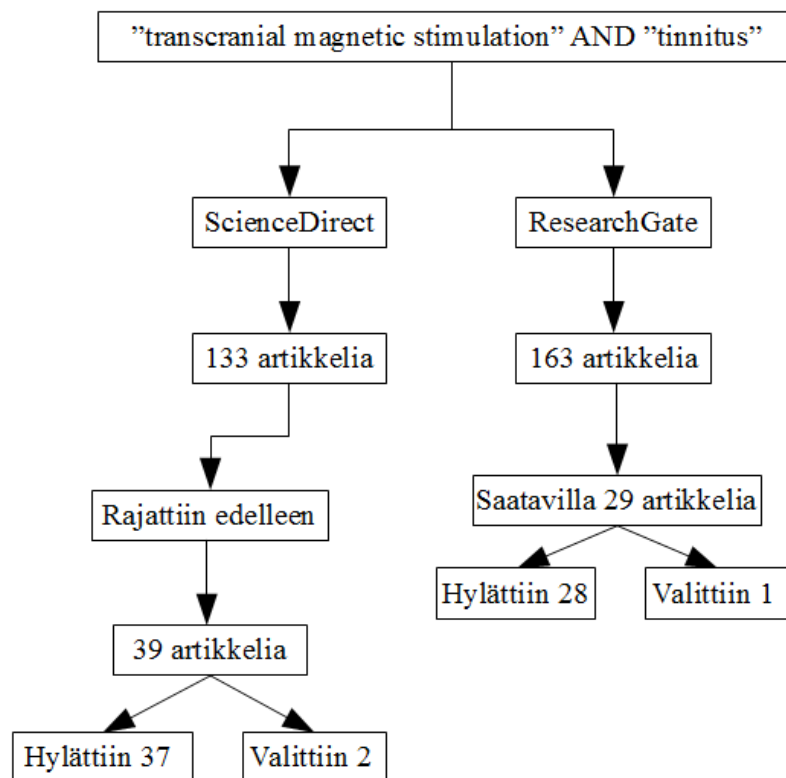


Kuviossa 2 on esitetty tutkimusten sisäänotto hakusanoilla ”transcranial magnetic stimulation” AND ”memory”. ScienceDirect-tietokannassa hakusanat tuottivat yli viisi tuhatta artikkelia. Näin suuren viitemäärän vuoksi haku rajattiin koskemaan vain aiheita ”tms”, ”transcranial magnetic”, ”magnetic stimulation”, ”repetitive transcranial” ja ”working memory”. Haku rajattiin edelleen koskemaan vain aiheita ”working memory”, jolloin tulokseksi saatiin 44 artikkelia. Löytyneistä artikkeleista 42 hylättiin otsikon tai abstraktin perusteella niiden ollessa aiheajauksen ulkopuolella. Mukaan valittiin kaksi artikkelia. ResearchGate-tietokannassa hakusanoilla saatiin 114 artikkelia joista 41 oli saatavilla. Näistä tutkimuksista vain yksi vastasi aiheajasta.



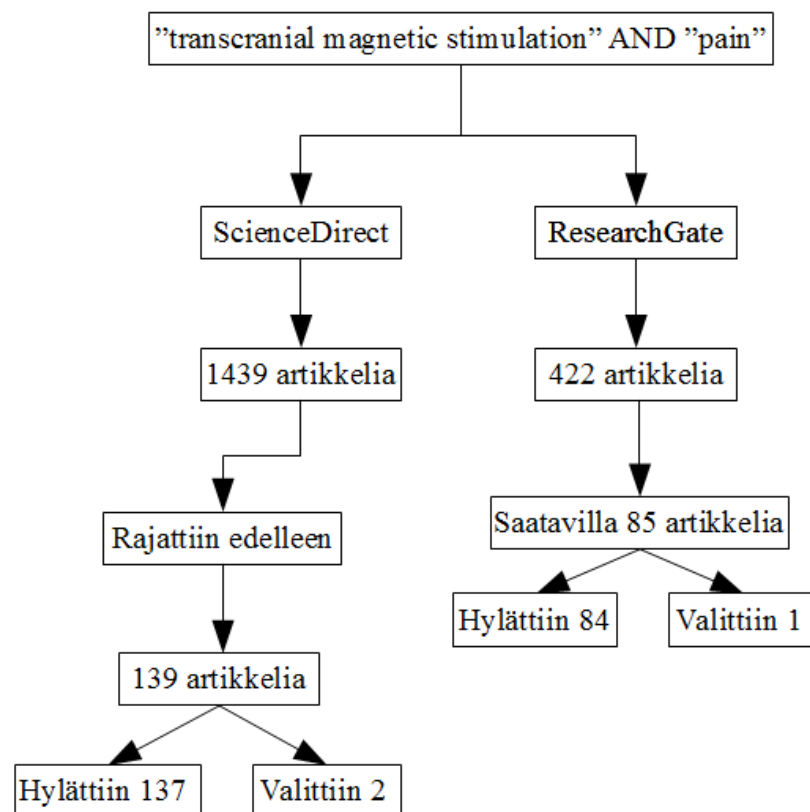
KUVIO 2. Muistitutkimusten sisäänotto.

Kuviossa 3 on esitetty tutkimusten sisäänotto hakusanoilla ”transcranial magnetic stimulation” AND ”tinnitus”. ScienceDirect-tietokannassa hakusanat tuottivat 133 artikkelia. Hakua rajattiin edelleen koskemaan vain aiheita ”tms”, ”transcranial magnetic”, ”rtms”, ”magnetic stimulation”, ”tinnitus”, ”chronic tinnitus”, ”repetitive transcranial” ja ”tinnitus patient”. Rajauksen perusteella artikkeleita löytyi 39, joista 37 hylättiin otsikon tai abstraktin perusteella niiden ollessa aiheirajauksen ulkopuolella. Mukaan valittiin kaksi artikkelia. ResearchGate-tietokannassa 163 artikkelista saatavilla oli 29. Näistä tutkimuksista vain yksi vastasi aiheirajausta.



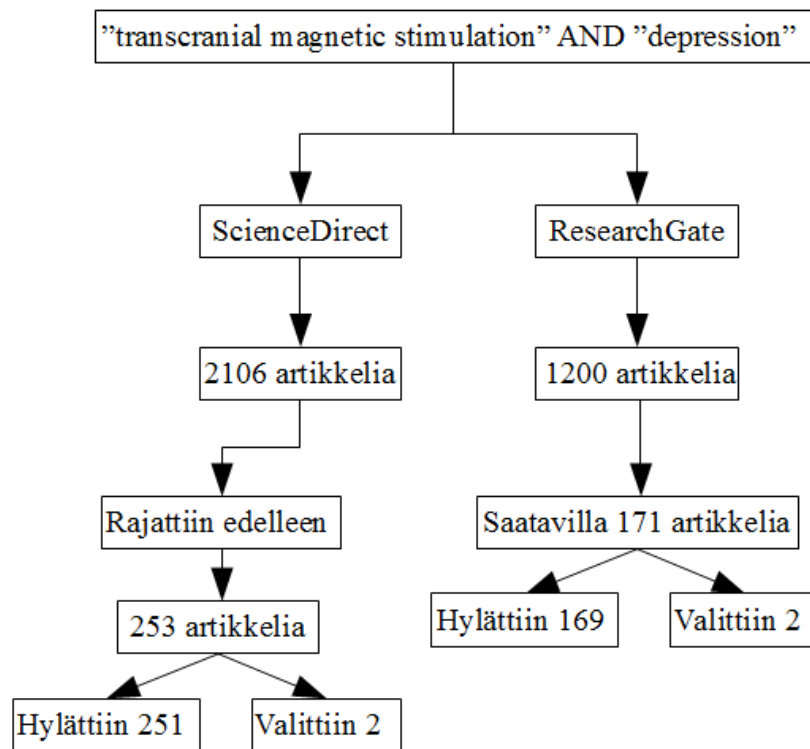
KUVIO 3. Tinnitus ja siihen liittyvien tutkimusten sisäänotto.

Kuviossa 4 on esitettyä tutkimusten sisäänotto hakusanoilla ”transcranial magnetic stimulation” AND ”pain”. ScienceDirect-tietokannassa artikkeleita löytyi yli tuhat. Suuren viitemäärän vuoksi hakua jouduttiin rajaamaan koskemaan vain aiheita ”tms”, ”transcranial magnetic”, ”rtms”, ”magnetic stimulation”, ”repetitive transcranial” ja ”pain”. Rajauksen jälkeen artikkeleita saatiin 139. Näistä 137 hylättiin otsikon tai abstraktin perusteella niiden ollessa aihe rajoituksen ulkopuolella. Lopulliseen kirjallisuuskatsaukseen valikoitui siis kaksi artikkelia. ResearchGate-tietokannassa 422 artikkelista saatavilla oli 85 artikkelia. Mukaan valittiin lopulta yksi artikkeli, joka parhaiten vastasi hakusanoja tutkittavan ilmiön osalta.



KUVIO 4. Kipu ja siihen liittyvien tutkimusten sisäänotto.

Kuviossa 5 on esitettyä tutkimusten sisäänotto hakusanoilla ”transcranial magnetic stimulation” AND ”depression”. ScienceDirect-tietokannassa artikkeleita saatiin yli kaksi tuhatta. Suuren viitemäärän vuoksi hakua jouduttiin rajaamaan koskemaan vain aiheita ”transcranial magnetic”, ”magnetic stimulation”, ”tms”, ”repetitive transcranial” ja ”rtms”. Rajauksen jälkeen artikkeleita saatiin 253. Näistä 251 hylättiin otsikon tai abstraktin perusteella niiden ollessa aihe rajoituksen ulkopuolella. Lopulliseen kirjallisuuskatsaukseen valittiin kaksi artikkelia. ResearchGate-tietokannassa yli tuhannesta artikkelista saatavilla oli 171 artikkelia, joista yksi hylättiin vieraan kielen vuoksi (saksa). Mu- kaan valittiin lopulta kaksi tutkimusta.



KUVIO 5. Masennus ja siihen liittyvien tutkimusten sisäänotto.

## 11 TUTKIMUKSET

Taulukossa 1 on esitetty kirjallisuuskatsauksen tutkimukset aakkosjärjestyksessä.

TAULUKKO 1. Kirjallisuuskatsauksen tutkimukset tekijän mukaan.

Tutkimus	Koehenkilöt	Tavoite	Menetelmä	Tulokset
Alba-Ferrara, L., Ellison, A. & Mitchell, R.L.C. 2012. Decoding emotional prosody: Resolving Differences in functional neuroanatomy from fMRI and lesion studies using TMS.	11 oikeakätistä (seitsemän miestä ja neljä naista), tervettä ja äidinkielenään englantia puhuvaa koehenkilöä. Keski-ikä 34 +/- 10.	Tutkia oikean ja vasemman ylempien ohimopoimujen merkitystä semanttiseen ja prosodiseen prosessointiin.	TMS annosteltiin 1 Hz taajuudella 60 % intensiteetillä 10 minuutin ajan (600 pulssia) vasemman tai oikean aivopuoliskon ohimopoiimuun tai sitä ei annosteltu ollenkaan (lumestimulus). Stimuloinnin jälkeen koehenkilöt suorittivat sanatestin.	Reaktioaika (RT, reaction time) prosodisen testin kohdalla hidastui, kun TMS stimulus kohdistettiin oikeaan ylemmään ohimopoiimuun. Semanttisen sanatestin kohdalla reaktioaika hidastui ylemmän ohimopoiimuun puolesta riippumatta.
Avery, D.H., Holtzheimer III, P.E., Fawaz, W., Russo, J., Neumaier, J., Dunner, D.L., Haynor, D.R. Claypoole, K.H., Wajdik, C. & Roy-Byrne, P. 2005. A Controlled Study of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Medication-Resistant Major Depression.	68 potilasta. Ikä 21-65. Kaikilla potilailla oli taustalla vaikea masennus ja vähintään kaksi epäonnistunutta masennuslääkekokeilua.	Hoitovaste, jota mitattiin Hamiltonin depression arviointiasteikon (HAM-D) pisteillä. Tavoite oli 50 % lasku pisteissä yhden ja kahden viikon jälkeen stimuloinnin päättymisestä. Remissio määriteltiin, mikäli pisteitä tuli Hamiltonin depression arviointiasteikolla 8 tai alle.	Potilaat arvottiin kahden ryhmään sen mukaan annosteltiin-ko heille aktiivista vai lumestimulaatiota rTMS:lla 15 eri hoitokerralla. Yksi hoitokerta muodostui 32 sarjasta, jotka annosteltiin vasemman aivopuoliskon dorsolateraalille prefrontaliselle aivokuorelle 110 % intensiteetillä, 10 Hz taajuudella ja viiden sekunnin ajan (1600 pulssia).	TMS:ta saavan ryhmän hoitovaste oli 30,6 % ja lumestimulaatiota saavan ryhmän 6,1 %. Remissiovaste aktiivista stimulaatiota saavan ryhmän kohdalla oli 20 % ja lumestimulaatiota saavassa ryhmässä 3 %. Pisteet Hamiltonin asteikolla pienenevät huomattavasti aktiivista stimulaatiota saavassa ryhmässä verrattuna lumestimulaatiota saavaan ryhmään.
Barr, S.M., Farzan, F., Rajji, T.K., Voineskos, A.N., Blumberger, D.M., Arenovich, T., Fitzgerald, P.B. & Daskalakis, Z.J. 2013. Can Repetitive Magnetic Stimulation Improve Cognition in Schizophrenia? Pilot Data from a Randomized Controlled Trial.	27 lääkehoitoa skitsofreniaan saavaa potilasta. Ikä 18-85.	Arvioida rTMS:n vaikutuksia työmuistin toimintaan skitsofreniaa sairastavilla potilailla ja tutkia voiko rTMS normalisoida työmuistin toiminnan terveen yksilön tasolle.	Potilaat arvottiin kahden ryhmään sen mukaan annosteltiin-ko heille aktiivista vai lumestimulaatiota rTMS:lla. Potilaat suorittivat sanallisen työmuistitestin ("n-back"-testi) ennen stimulaatiota ja sen jälkeen. Yksi hoitokerta muodostui molempien avopuoliskojen dorsolateraalille prefrontaalille aivokuorelle annettavasta 25 sarjasta, 20 Hz taajuudella ja 90 % intensiteetillä. Yksi sarja sisälsi 30 pulssia. Hoitokertoja oli 20.	rTMS paransi huomattavasti aktiivista stimulaatiota saavan ryhmän tuloksia työmuistitestissä verrattuna lumestimulaatiota saavaan ryhmään. Työmuistitestin tulosten havaittiin myös aktiivista stimulaatiota saavan ryhmän kohdalla olevan samalla tasolla terveiden koehenkilöiden kanssa.

Tutkimus	Koehenkilöt	Tavoite	Menetelmä	Tulokset
Basso, D., Ferrari, M. & Palladino, P. 2010. Prospective memory and working memory: Assymetrical effects during frontal lobe stimulation.	Yhteensä 69 tervettä koehenkilöä. Ikä 20-35.	Selvittää ovatko prospektiivinen muisti ja työmuisti toisiinsa yhteydessä vai onko kyseessä kaksi täysin itsenäistä mekanismia.	Tutkimus sisälsi kolme erilaista koetta, jotka perustuivat sanojen muistamiseen. Viimeisessä kokeessa koehenkilöiden oikeaan ja vasempaan dorsolateraaliseen prefrontaaliseen aivokuoreen sekä aivolohkojen väliseen keskiurteeseen annosteltiin rTMS:ta.	Tutkimustulosten perusteella on syytä olettaa, että työmuisti ja prospektiivinen muisti ovat itsenäisiä prosesseja, jotka kommunikoivat toistensa kanssa ainoastaan tiettyjen vaatimusten täytyessä.
Charnsil, C., Suttajit, S., Boonyanaruthee, V. & Leelarphat, S. 2012. Twelve-month, prospective, open-label study of repetitive transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder in partial remission.	Yhdeksän potilasta (seitsemän naista ja kaksi miestä), joilla taustalla vaikea masennus. Hamiltonin depression arviointiasteikolla (HAM-D) saatujen pisteiden keskiarvo oli 12,89 +/- 2,15. Kaikilla potilailla oli takana kahdeksan viikon lääkehoito, joka ei johtanut remissioon.	Arvioida rTMS:n pitkäaikaisia vaikutuksia jo osittain remissiossa olevan masennuksen hoidossa yhdessä lääkehoidon kanssa.	Tutkimuksessa potilaat saivat 10 hoitokertaa rTMS:lla dorsolateraaliseen prefrontaaliseen aivokuorelle. Yksi hoitokerta muodostui 25 sarjasta, 10 Hz taajuudella ja viiden sekunnin ajan annettavasta stimulaatiosta (1250 pulssia). Intensiteetti 100%. Hoitokertojen aikana potilaat olivat yhä normaalin lääkehoidon alaisina. Hoitokertojen jälkeen potilaita seurattiin yhden vuoden ajan.	Vuoden seuranta-ajan päätyttyä potilaiden Hamiltonin depression arviointiasteikolla saatujen pisteiden keskiarvo oli 6,45 +/- 1,67. Seitsemän potilasta (77,78 %) saavutti remission rTMS-hoitokertojen päätyttyä (HAM-D pisteet 8 tai alle).
Clerget, E., Winderickx, A., Fadiga, L. & Olivier, E. 2009. Role of Broca's area in encoding sequential human actions: a virtual lesion study.	13 oikeakätistä koehenkilöä. Keski-ikä 26,1 +/- 5,4.	Tutkia Brocan alueen osallistumista motoris-kognitiivisiin toimintoihin.	Tutkimuksessa koehenkilöille näytettiin video biologisesta tai ei-biologisista toiminnosta. Tämän jälkeen koehenkilöille näytettiin kolme videosta otettua kuvakaappausta sattumanvaraisessa järjestyksessä, joista tuli osoittaa toiminnon suorituksen keskivaihe. Brodmannin alueelle (BA44) annosteltiin rTMS:lla viisi sarjaa, 5 Hz taajuudella ja 110 % intensiteetillä kuvakaappausten näyttämisen jälkeen.	Kokeessa arvioitiin koehenkilöiden virheitä oikean kuvan valinnassa sekä reaktioaikaa. Tuloksissa huomattiin, että BA44 kohdistettu normaalia toimintaa häiritsevä rTMS-stimulus vaikutti erityisesti biologisiin toimintoihin liittyvissä kuvatehtävissä.

Tutkimus	Koehenkilöt	Tavoite	Menetelmä	Tulokset
Defrin, R., Grunhaus, L., Zamir, D. & Zeilig, G. 2007. The Effect of a Series of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Motor Cortex on Central Pain After Spinal Cord Injury.	12 alaraajahalvaantunutta potilasta, joilla halvaantuminen johtui rintanikaman vauriosta. Kaikki potilaat kärsivät kroonisesta neuropaattisesta kivusta. Keski-ikä 54 +/- 6.	Tutkia motoriseen korteksiin kohdistetun rTMS:n analgeettista (kipua lieventävää) vaikutusta neuropaattiseen kivun yhteydessä.	Potilaille annosteltiin joko aktiivista tai lumestimulaatiota kymmenellä eri hoitokerralla. Yksi hoitokerta muodostui 500 sarjasta 5 Hz taajuudella 10 sekuntin ajan annettavasta stimulaatiosta (500 pulssia). Intensiiteettitaso 115 % motorisesta kynnyksestä. Kivun intensiteettiä arvioitiin VAS-asteikolla ja McGill-kipukyselyllä (MPQ). Lisäksi masennusta arvioitiin Beckin masennusasteikolla (BDI). Kiputunteus luotiin kivuttomilla kehonalueilla tunkynnyksmittauksen menetelmiä käyttäen.	Sekä aktiivinen että lumestimulaatio laskevat heti hoitokerran jälkeen VAS-asteikolla saatavia pisteitä. Hoitokertojen loputtua VAS-asteikolla ja MPQ:lla saadut pisteet laskevat sekä aktiivisessa, että lumestimulaatiossa. Tunkynnyksmittauksessa ainoastaan aktiivinen rTMS nosti kuumakipukynnystä. Aktiivista stimulaatiota saavassa ryhmässä MPQ-pisteet jatkoivat kuitenkin laskeaan seuranta-ajalla.
De Ridder, D., Song, J. & Vanneste, S. 2013. Frontal Cortex TMS for Tinnitus	44 potilasta (28 miestä ja 16 naista), jotka olivat kärsineet tinnituksesta keskimäärin 4,02 vuotta. Keski-ikä 51,61.	Tutkia TMS:n ja rTMS:n tehoa tinnituksen vaimentamisessa, kun stimulaatio kohdistetaan dorsolateraaliseen prefrontaaliseen aivokuorelle.	Tutkimus oli kaksiosainen. Ensimmäisessä osassa potilaat jaettiin kahteen ryhmään sen mukaan saivatko he aktiivista vai lumestimulaatiota TMS:lla taajuuksilla 1 Hz vai 10 Hz. Intensiiteetti oli 80 % ja hoitokerralla annettiin 200 pulssia. Toisessa osassa tutkimukseen valittiin ne potilaat, jotka saivat vasteita ensimmäisessä tutkimuksessa 1 Hz aktiivisesta stimulaatiosta. Tässä tutkimuksessa potilaille annosteltiin rTMS:lla 600 pulssia kymmenellä eri hoitokerralla dorsolateraaliseen prefrontaaliseen aivokuorelle.	Tinnituksen voimakkuutta havainnollistettiin VAS-asteikolla. Ainoastaan 1 Hz taajuudella annettu aktiivinen stimulaatio vaimensi merkittävästi tinnituksen voimakkuutta annettiin se sitten yksittäin TMS:lla tai sarjoissa rTMS:lla.
Epstein, C.M., Evatt, M.L., Funk, A., Girard-Siqueira, L., Luppi, N., Slaughter, L., Athar, S., Green, J., McDonald, W. & DeLong, M.R. 2007. An open study of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression with Parkinson's disease.	14 Parkinsonin tautia sairastavaa potilasta (yhdeksän miestä ja viisi naista). Ikä 42-78. Kaikilla potilailla oli taustalla vaikea masennus ja vähintään yksi epäonnistunut masennuslääkekokeilu.	Tutkia rTMS:n vaikutuksia useisiin toiminnallisiin tekijöihin, joihin Parkinsonin tauti ja masennus osaltaan vaikuttavat.	Vasemman aivopuoliskon dorsolateraaliseen prefrontaaliseen aivokuorelle annosteltiin 20 sarjaa 10 Hz taajuudella 110 % intensiteetillä. Yksi sarja sisälsi 50 pulssia. Potilaat olivat osana kymmenen päivän hoitajaksoa, jonka jälkeen seurasi kuuden viikon seurantajakso.	Hamiltonin depression arviointiasteikolla havaittiin merkittäviä parannuksia masennuksen tasossa jo kolmen päivän ja seurantaajaksolla 3-6 viikon jälkeen. Parannusta tapahtui myös neurofysiologisten ja motoristen tutkimusten yhteydessä.

Tutkimus	Koehenkilöt	Tavoite	Menetelmä	Tulokset
Guse, B., Falkai, P., Gruber, O., Whalley, H., Gibson, L., Hasan, A., Obst, K., Dechent, P., McIntosh, A., Suchan, B. & Wobrock, T. 2013. The effect of long-term high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on working memory in schizophrenia and healthy controls—A randomized placebo-controlled, double-blind fMRI study.	25 skitsofreniasta kärsivää potilasta ja 22 tervettä koehenkilöä.	Tutkia kolme viikkoa kestävä jakson aikana rTMS:n ja lääkehoidon yhteisvaikutuksia skitsofreniapotilailla. Terveet koehenkilöt toimivat tutkimuksessa kontrolleina.	Funktionaalisen magneettiresonanssikuvausten (fMRI) avulla kartoitettiin sanallisen työmuistitestin aikana aivojen aktiivisuutta ennen ja jälkeen rTMS-hoidon. Yksi hoitokerta muodostui 1000 stimulusesta jotka annosteltiin 10 Hz taajuudella vasemman aivopuoliskon dorsolateraalille prefrontaalille aivokuorelle. Stimulusen intensiteetti oli 110 % yksilön motorisesta kynnyksestä.	Kolmen viikon hoitjakson jälkeen rTMS:lla ei huomattu olevan merkittävää vaikutusta työmuistiin tai kognitiivisiin toimintoihin. Skitsofreniapotilaiden tulokset eivät myöskään merkittävästi eronneet terveiden kontrollien tuloksista. Aktiivisen rTMS:n ei myöskään huomattu olevan ylivoimainen lumestimulaatioon verrattuna.
Hosomi, K., Shimokawa, T., Ikoma, K., Nakamura, Y., Sugiyama, K., Ugawa, Y., Uozumi, T., Yamamoto, T. & Saitoh, Y. 2013. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation of primary motor cortex for neuropathic pain: A randomized, multicenter, double-blind, crossover, sham-controlled trial.	70 neuropaattisesta kivusta kärsivää potilasta.	Tutkia päivittäisen rTMS:n turvallisuutta ja vaikutuksia neuropaattiseen kipuun.	Potilaat arvottiin kahden ryhmään sen mukaan annosteltiin heille aktiivista vai lumestimulaatiota rTMS:lla. Hoitokerta muodostui kymmenestä sarjasta ja 5 Hz taajuudella annettava stimulaatiosta. Yksi sarja sisälsi 50 pulssia (yhteensä 500 pulssia). Hoidon jälkeen seurasi 17 päivän seurantajakso.	Verrattuna lumestimulaatioon aktiivisen rTMS:n huomattiin lieventävän kipua VAS-asteikolla ja MPQ-pisteillä mitattuna lyhyellä ajanjaksolla.
Jorge, R.E., Robinson, R.G., Tateno, A., Narushima, K., Acion, L., Moser, D., Arndt, S. & Chermersinski, E. 2003. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation as Treatment of Poststroke Depression: A Preliminary Study.	20 potilasta, joiden kliiniset ja neuroradiologiset löydökset täsmäsivät aivopuoliskon-, aivorungon- tai pikkuaivoinfarktiin. Lisäksi potilailla todettiin merkittävä aivoinfarktista johtuva masennus.	Tutkia rTMS:n tehoa infarktista johtuvan lääkeresistentin depression hoidossa.	Potilaat arvottiin kahden ryhmään sen mukaan saivatko he aktiivista vai lumestimulaatiota rTMS:lla vasemmanpuoleisen aivolohkon prefrontaalille aivokuorelle. Hoitokerta muodostui 20 sarjasta, 10 Hz taajuudella ja viiden sekunnin ajan annettavista pulsseista (1000 pulssia). Intensiteetti 110 %. Hoitokertoja oli kymmenen.	Verrattuna lumestimulaatioon aktiivisen stimulaation huomattiin merkittävästi lieventävän masennukseen liittyviä oireita HAM-D pisteillä mitattuna.
Kang, B.S., Shin, H.I. & Bang M.S. 2009. Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Over the Hand Motor Cortical Area on Central Pain After Spinal Cord Injury.	13 potilasta, joista kuudella oli alaraajahalvaus ja viidellä neliraajahalvaus.	Tutkia motoriseen aivokuoren kättä edustavalle alueelle kohdistetun rTMS:n analgeettista (kipua lieventävää) vaikutusta kehon eri osissa ilmenevän neuropaattiseen kivun yhteydessä.	Tutkimus muodostui kahdesta osasta, joissa annosteltiin aktiivista ja lumestimulaatiota rTMS:lla. Stimulaatio annosteltiin 20 sarjassa 10 Hz taajuudella viiden sekunnin ajan. Intensiteetti 80 %. Hoitokertoja oli viisi.	Yhden viikon jälkeen eri kipuasteikolla saadut tulokset eivät eronneet merkittävästi aktiivisen ja lumestimulaation kohdalla. Kivun lieventymisen ajan myötä oli kuitenkin ilmeisempää aktiivisen stimulaation kohdalla.



Tutkimus	Koehenkilöt	Tavoite	Menetelmä	Tulokset
Minami, S.B., Shinden, S., Okamoto, Y., Watada, Y., Watabe, T., Oishi, N., Kanza-ki, S., Saito, H., Inoue, Y. & Ogawa, K. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treatment of chronic tinnitus.	16 potilasta (kymmenen miestä ja kuusi naista), joilla kaikilla krooninen tinnitus.	Tutkia matalataajuuksisen rTMS:n vaikutusta krooniseen tinnitukseen ja määrittää tekijöitä, jotka vaikuttavat rTMS:lla saatavaan hoitotulokseen.	rTMS annosteltiin potilaiden kuuloaivokuoreen 1 Hz taajuudella 20 minuutin ajan (1200 stimulus-ta). Tinnituksen voimakkuutta arvioitiin VAS-asteikolla ennen rTMS:ta ja sen jälkeen.	Heti hoidon jälkeen potilaat arvioivat tinnituksen vaimentuneen merkittävästi. Tinnitus voimistui kuitenkin hoitoa edeltävälle tasolle viikon jälkeen hoidosta.
Morgan, H.M., Jackson, M.C., van Koningbruggen, M.G., Shapiro, K.L. & Linden D.E.J. 2013. Frontal and Parietal theta burst TMS impairs working memory for visual-spatial conjunctions.	20 koehenkilöä (10 miestä ja kymmenen naista). Keski-ikä 25.	Tutkia parietaalisen aivokuoren ja otsalohkopuimun merkitystä visuospatiaaliseen työmuistiin.	Koejärjestelyssä koehenkilön tuli muokata testikuvien värejä, orientaatiota tai molempia annettujen ohjeiden mukaisesti. Koe toistettiin kolme kertaa, joista ensimmäinen kerta ilman TMS:ta. Stimulaatio annosteltiin 40 sekunnin ajan 50 Hz taajuudella ja 80 % intensiteetillä. Kokeessa arvioitiin koehenkilöiden reaktioaikaa ja virheitä.	Yksittäisissä tehtävissä, joissa koehenkilöiden tuli muokata testikuvien väriä tai orientaatiota, havaittiin väriin liittyvässä tehtävässä koehenkilöiden reaktioajan olevan hitaampi verrattuna orientaatio-tehtävään. Kaksoistehtävässä, jossa koehenkilöiden tuli muokata kulmaa ja väriä aktiivinen stimulaatio vaikutti selvästi enemmän suoritukseen kuin lumestimulaatio.
Plewnia, C., Vonthein, R., Wasserka, B., Arfeller, C., Naumann, A., Schraven, S.P. & Plontke, S.K. 2012. Treatment of chronic tinnitus with theta burst stimulation. A randomized controlled trial.	48 potilasta, jotka kaikki kärsivät kroonisesta tinnituksesta.	Tutkia neljän viikon hoitotuloksella ohimolohkoon ja temporoparietaaliseen aivokuoreen kohdistetun rTMS:n vaikutuksia, tehoa ja turvallisuutta kroonisen tinnituksen hoidossa.	Potilaat jaettiin kolmeen ryhmään sen mukaan saivatko he aktiivista stimulaatiota ohimolohkolle, temporoparietaaliselle aivokuorelle vai ainoastaan lumestimulaatiota. Yksi hoitokerta muodostui neljästä 40 sekuntia kestävästä sarjasta 50 Hz taajuudella. Yksi sarja sisälsi kolme pulsia (yhteensä 2400 stimulus-ta). Hoitokertoja oli 20.	Tuloksissa aktiivisen ja lumestimulaation välillä ei huomattu merkittävää eroa. Kaikkien rTMS:n hoitomuotojen tehoa ei kuitenkaan poissuljettu.
Rollnik, J.D., Schröder, C., Rodríguez-Fornells, A., Kurzbuch, A.R., Däuper, J., Möller, J. & Münte, T.F. 2004. Functional lesions and human action monitoring: combining repetitive transcranial magnetic stimulation and event-related brain potentials.	11 oikeakätistä koehenkilöä (seitsemän miestä ja neljä naista). Keski-ikä 24,6 +/- 4,5.	Tutkittiin frontaalisen aivokuoren ja dorsolataalisen prefrontaalisen aivokuoren yhteyttä toisiinsa virheiden havaitsemisessa ja korjaamisessa.	Virheen havaitsemisessa ja korjaamisessa käytettiin Erikseen testiä. Lisäksi koehenkilöiden aivosähkökäyrää rekistroidiin tutkimuksen aikana. Stimulointiin käytettiin matalataajuus (0,9 Hz) rTMS:ta.	Tutkimuksessa huomattiin, että erityisesti frontaaliseen korteksiin kohdistettu rTMS vaikuttaa kykyyn havaita ja korjata virheitä.

Tutkimus	Koehenkilöt	Tavoite	Menetelmä	Tulokset
Tidoni, E., Borgomani, S., di Pellegrino, G. & Avenanti, A. 2013. Action Stimulation Plays Critical Role in Deceptive Action Recognition.	138 koehenkilöä (66 miestä ja 73 naista).	Tutkia toiminnallisia ja hermostollisia toimintoja, jotka osallistuvat valheellisen kehonkielen havaitsemiseen tilanteissa, joissa kehoa käytetään tietoisesti valheen välineenä.	Tutkimus oli jaettu kolmeen osaan, joissa mitattiin MEP:ja valheellisen kehonkielen aikana. Loput kaksi tutkimusta keskittyivät tutkimaan, kuinka TMS:lla voidaan häiritä alemmaa frontaalista aivokuorta ja temporoparietaalista liitosta.	Tutkimuksessa havaittiin, että valheelliseen kehonkielen näkeminen kiihdytti osaltaan myös tarkkailijan omaa motorista järjestelmää ja alemmalle frontaalille aivokuorelle kohdistettu TMS häiritse merkittävästi niiden huomaamista.

## 12 YHTEENVETO TUTKIMUKSISTA

### 12. 1 TMS:n käyttö kasvaintutkimuksissa

Kirjallisuuskatsauksessa mukana olevat tutkimukset keskittyivät kasvaintutkimusten osalta tutkimaan aivolohkojen välistä toimintaa puheen ja puheenymmärtämisen muo-  
dostumisessa, tarkemmin semantisten eli kieliopillisten merkitysten sekä äännettä laa-  
jemmalle ulottuvien ilmiöiden eli *prosodisten* ominaisuuksien kuten äänenlaadun osalta.  
Kielen kannalta tärkeän Brocan alueen merkitystä tutkittiin motoris-kognitiivisiin toi-  
mintoihin liittyen, kuten liikkeen havaitsemiseen, kuvittelemiseen, suoritukseen ja mat-  
kimiseen. Liikkeen havaitsemisen tutkimista jatkettiin myös kahden muun tutkimuksen  
kohdalla. Toisessa näistä tutkimuksista keskityttiin tutkimaan sitä, kuinka aivot reagoi-  
vat ja prosessoivat tietyn virheellisen suorituksen. Viimeisessä tutkimuksessa aiheena  
oli tutkia sitä kuinka aivot reagoivat valheelliseen kehonkieleen.

Alba-Ferraran, Ellisonin & Mitchellin (2012) tutkimuksessa TMS:n avulla haluttiin sel-  
vittää neuropsykologisten ja neurologisten kuvantamismenetelmien sekä kasvaintutki-  
musten välillä vallitsevaa ristiriitaa vasemman ja oikean ylemmän ohimopoimun merki-  
tyksestä semanttisissa ja prosodisissa prosesseissa. TMS:n tyyppinä tutkimuksessa oli  
niin sanottu yhteydetön tila (offline TMS). Tällaisessa TMS:n muodossa stimulus anne-  
taan ennen varsinaisen tehtävän suorittamista. Tutkimustehtävässä osallistujien piti ar-  
vioida kuultua lausetta sen mukaan oliko kuullun lauseen sisältö tai äänensävy surulli-  
nen vai iloinen. Semantiikkaan liittyvässä tehtävässä arvioitiin lauseen sisältöä, kun vas-  
taavasti prosodiikkaan liittyvässä tehtävässä arvioitiin äänensävyä. Tuloksissa merkittä-  
vin löydös tehtiin kohdistettaessa TMS oikeanpuoleiseen ylempään ohimopoi-  
muun. Täl-  
löin havaittiin, että TMS häiritsi merkittävästi prosodisen tehtävän suorittamista verrat-  
tuna vasempaan puoleen. Semanttisen tehtävän kohdalla molemmat ylemmät ohimopoi-  
mut osallistuivat tehtävän suorittamiseen. Tutkimustulokset vahvistivat aiemmissa kas-  
vaintutkimuksissa saadut tulokset ja tukevat oikeanpuoleisen ylemmän ohimopoimun  
merkitystä prosodiseen prosessointiin. Lisäksi tutkimuksella saatiin tietoa siitä kuinka  
kieleen ja sen ymmärtämiseen liittyvät toiminnot ovat jakautuneet aivopuolisko-  
jen välil-  
le.

Clerget, Winderickx, Fadiga & Olivier (2009) jatkoivat omassa tutkimuksessaan kielen kannalta merkityksellisten aivoalueiden tutkimista. Tarkastelun kohteena oli Brocan alue, jolla on kielellisten toimintojen lisäksi yhteys muihin kognitiivisiin prosesseihin kuten muistiin, musikaalisuuteen ja päässälaskuun. Tutkimuksessa haluttiin näiden edellä mainittujen toimintojen sijasta selvittää, kuinka Brocan alue osallistuu motoris-kognitiivisiin prosesseihin. Brocan alueen osallisuuteen näissä toiminnoissa viittaa se, että tällä alueella sijaitsevat kasvaimet ovat aiheuttaneet potilailla kykenemättömyyttä suorittaa tahdonalaisia liikkeitä. Tällaisesta neuropsykologisesta häiriöstä käytetään nimitystä *apraksia*. Koe muodostui tehtävästä, jossa koehenkilöiden tuli järjestellä kuvia ihmisen suorittaman toiminnon (biologinen toiminto) ja esineen liikkumisen (ei-biologinen toiminto) välillä. Tuloksissa havaittiin, että Broadmanin alueelle 44 (BA44) TMS:lla luotu virtuaalinen kasvain vaikutti ainoastaan tehtävissä, joissa esitettiin *transitiivinen* ja *syntaktinen* biologinen toiminto. Näillä toiminnoilla viitataan sellaisiin tehtäviin, joissa esitettiin sekä käden ja jonkin kohteen välinen toiminto että tietyn liikesarjan jaksotus. Tutkimustulokset vahvistavat edelleen käsitystä siitä, kuinka Brocan alueen toiminnot ovat edelleen yhteydessä sen *premotoriseen* alkuperään.

Kognitiivisten ja motoristen prosessien tarkkailu oli osaltaan myös taustalla, kun TMS:lla luotua virtuaalista kasvainta käytettiin virheiden havaitsemiseen ja korjaamiseen liittyvien toimintojen tutkimisessa. Rollnik, Schröder, Rodríguez-Fornells, Kurzbuch, Däuper, Möller & Münte (2004) selvittivät tutkimuksellaan sitä, kuinka *mediaalinen frontaalinen aivokuori* ja dorsolateraalinen prefrontaalinen aivokuori osallistuvat virheiden havaitsemiseen ja niiden korjaamiseen. Ensimmäinen reaktio virheeseen on tapahtumapotentiaaleihin (*event-related potential, ERP*) luokiteltava negatiivisuus (*error related negativity, ERN*). ERN havaitaan aivosähkökäyrässä 60–100 ms virheen tekemisen jälkeen ja niitä esiintyy vain tiedostettujen virheiden kohdalla. Virheiden tekemistä sekä niiden korjaamista kokeessa simuloitiin Eriksenin testin avulla. Tutkimustuloksissa havaittiin, että mediaaliselle frontaaliselle aivokuorelle kohdistettu rTMS vaikutti merkittävästi virheiden korjaamiseen. Lisäksi havaittiin ERN amplitudin madaltuneen ja virheen havaitsemiseen ja korjaamiseen liittyvän positiivisuuden (*error related postivity, Pe*) ajan lyhentyneen 150–350 ms virheen tekemisestä. Pe on ERN:sta erillinen ilmiö, joka liittyy virheen aikana sekä virheen jälkeen tapahtuvaan prosessointiin. Kohdistettaessa virtuaalinen kasvain dorsolateraalaiselle prefrontaaliselle aivokuorelle ei havaittu merkittävää muutosta virheiden havaitsemisessa tai niiden korjaamisessa.

Tidoni, Borgomaneri, Pellegrino & Avenanti (2013) tutkivat liikkeiden havaitsemiseen, niiden toistamiseen sekä kehonkieleen liittyviä mekanismeja. Keskeisessä osassa tutkimuksen lähtökohdissa ovat vuonna 1995 aivoista löydetyt peilineuronit. Nämä solut tunnetaan myös peilisoluina ja ne aktivoituvat erityisesti silloin kun ihmiset katsovat ja matkivat toistensa liikkeitä. Tutkimuksessa haluttiin selvittää, kuinka aivot reagoivat valheelliseen kehonkieleen. Tutkimustehtävässä koehenkilöt katsoivat videota, jossa näyttelijä nosti kuution muotoista esinettä. Koehenkilöiden tuli arvioida yrittikö näyttelijä harhauttaa koehenkilöä kuution todellisen painon osalta. Tutkimuksessa koehenkilöiden *inferiooriselle frontaaliselle* aivokuorelle ja *temporoparietaaliseen liitokseen* kohdistettiin yhteydellisessä tilassa (online TMS) oleva TMS. Tämän tyyppisessä TMS:ssa stimulus annetaan samanaikaisesti varsinaisen suoritettavan tehtävän kanssa. Tuloksissa saatiin selville, että erityisesti valheellisen kehonkielen yhteydessä myös tarkkailijan oma motorinen järjestelmä aktivoituu, jopa enemmän kuin todenmukaisessa kehonkielessä. Inferiooriselle frontaaliselle aivokuorella luotu virtuaalinen kasvain laski myös merkitsevästi herkkyyttä havaita tämä valheellinen kehonkieli. Tutkimustulokset osoittivat, että inferioorinen frontaalinen aivokuori on olennainen osa kehonkielen havaitsemisessa sekä vahvistivat peilineuronien läsnäolon myös tällä aivoalueella.

## 12.2 TMS:n käyttö muistitutkimuksessa

Muistitutkimuksista kirjallisuuskatsaukseen päätyivät työmuistiin keskittyvät tutkimukset. Tutkimuksissa nousi esille erityisesti skitsofrenian vaikutus työmuistiin ja juurikin tätä yhteyttä tutkittiin kahdessa kirjallisuuskatsaukseen päätyneessä tutkimuksessa. Loput kaksi tutkimusta käsittelivät työmuistin roolia *visuaalis-spatiaalisiin toimintoihin* ja työmuistin sekä prospektiivisen muistin yhteyttä.

Barr, Farzan, Rajji, Voineskos, Blumberger, Arenovich, Fitzgerald & Daskalakis (2013) selvittivät neljä viikkoa kestävänsä tutkimuksensa aikana, kuinka dorsolatelaariselle prefrontaaliselle aivokuorelle kohdistettu rTMS soveltuisi hoitomuodoksi skitsofreniaan liittyvän työmuistin heikentymisen ja siihen liittyvien neuropsykologisten mekanismien korjaamiseen. Tutkimuksen päätavoitteet keskittyivätkin analysoimaan, kuinka rTMS vaikuttaa skitsofreniapotilaiden työmuistiin ja voitaisiinko magneettistimulaatiolla mahdollisesti palauttaa työmuisti terveiden kontrollihenkilöiden tasolle. Työmuistin toimin-

taa arvioitiin niin sanotun ”n-back”-testin avulla, joka perustuu kirjain- ja numerosarjojen muistamiseen. Päätaivoitteisiin nähden tutkimustulokset olivat lupaavia. Tulosten osalta havaittiin merkittävää parannusta muistitestissä ja osittain työmuistin palautumista terveiden henkilöiden tasolle. Tutkimuksessa saadut tulokset ovat merkittäviä skitsofreniaan liittyvien työmuistihäiriöiden kannalta ja ennen kaikkea vahvistavat rTMS:n potentiaalista hoitokäyttöä skitsofreniassa.

Guse, Falkai, Gruber, Whalley, Gibson, Hasan, Obst, Dechent, McIntosh, Suchan & Wobrock (2013) keskittyivät myös tutkimaan skitsofrenian vaikutusta työmuistiin. Lähökohdiltaan tutkimus oli hyvin samankaltainen niin rakenteeltaan kuin toteutukseltaankin verrattuna edelliseen tutkimukseen. Tutkimuksen tavoitteena oli kattavasti selvittää rTMS-hoidon pitkäaikaisia vaikutuksia työmuistiin skitsofreniassa ja kuinka kauan terapeutiset vaikutukset kestävät stimulaatiohoidon jälkeen. Barrin ym. (2013) tapaan myös Guse ym. (2013) käyttivät tutkimuksessaan ”n-back”-testiä työmuistin toiminnan arviointiin. TMS:n lisäksi tutkimuksessa käytettiin aivojen kuvantamisen apuna fMRI:sta. Vastoin odotuksiaan Guse ym. (2013) eivät havainneet rTMS:n merkittävästi parantavan työmuistia skitsofreniapotilailla tai terveillä kontrollihenkilöillä. Tämän vuoksi myöskään rTMS:n terapeutista vaikutusta stimulaation jälkeen voitu luotettavasti arvioida.

Basso, Ferrari & Palladino (2010) siirtyivät omassa tutkimuksessaan rTMS:n hoitokäytöstä enemmänkin tutkimuskäyttöön ja keskittyivät tutkimaan rTMS:n vaikutuksia työmuistiin terveillä koehenkilöillä. Tavoitteena tutkimuksessa oli selvittää prospektiivisen muistin ja työmuistin ominaispiirteitä sekä pyrkiä selvittämään kuinka nämä kaksi muistijärjestelmää ovat yhteydessä toisiinsa. Prospektiivisella muistilla tarkoitetaan kykyä muodostaa, ylläpitää ja ymmärtää jokin tehtävä, jonka suorittamista täytyy lykätä tulevaisuuteen. Prospektiiviset muistiprosessit ovat hyvin oleellisia päivittäisen elämän kannalta. Tutkimus muodostui kahdesta erilaisesta tutkimustehtävästä, jotka perustuivat sanojen muistamiseen työmuistiin liittyvässä tehtävässä ja sanojen tunnistamiseen sekä niiden toistumiseen prospektiivista muistia mittaavassa tehtävässä. Tutkimuksen viimeisessä osassa koehenkilöiden dorsolateraalaiselle prefrontaaliselle aivokuorelle kohdistettiin stimulus rTMS:lla samanaikaisesti tehtävien suorittamisen kanssa.

Tutkimustehtävistä saatujen tulosten perusteella oli syytä uskoa, että työmuisti ja prospektiivinen muisti toimivat itsenäisinä prosesseina, eivätkä juurikaan käytä samoja resursseja aivoissa. Nämä löydökset varmistettiin vielä rTMS:lla, jolla häirittiin muisti-prosesseihin liittyviä mekanismeja.

Työmuistista on erotettavissa visuaalis-spatiaalinen osa, joka on yhteydessä kohteiden tunnistamiseen ja niiden sijaintiin liittyvissä prosesseissa. Morgan, Jackson, van Koningbruggen, Shapiro & Linden (2013) halusivat tutkimuksessaan selvittää kuinka työmuisti osallistuu visuaalisten ja spatiaalisten mekanismien yhdistämiseen ja kuinka niistä lopulta muodostuu yhdistetty visuaalis-spatiaalinen prosessi. Tutkimuksessa käytettiin rTMS:ta, jolla stimuloitiin erikseen visuaalisiin ja spatiaalisiin prosesseihin liittyviä aivoalueita. Stimulaatiossa käytetty matalataajuuksinen theta-aaltomuoto deaktivoi iso-aivokuoren asteittain ajan myötä ja vaikutukset ovat varsin pitkäkestoisia. Tämän viiveen ja deaktivaation pitkäkestoisuuden vuoksi stimulaatio toteutettiin yhteydettömässä tilassa (offline TMS), jolloin stimulaation ajoituksen tutkimustehtävän yhteydessä ei tarvinnut olla niin tarkka. Tutkimustehtävässä koehenkilöiden tuli muokata näytettyjen objektien väriä, asentoa tai molempia yhdessä. Tuloksissa havaittiin, että oikealle *parietaaliselle* aivokuorelle ja vasemmalle otsalohkopoimulle kohdistettu rTMS vaikutti merkittävästi visuaalis-spatiaaliseen työmuistiin tehtävissä, joissa tuli muokata sekä kohteen väriä että asentoa. Merkittävää muutosta yksittäisten tehtävien suorittamisessa rTMS:lla ei kuitenkaan ollut. Tulosten kannalta merkittävimmät havainnot tehtiin 11–22 minuuttia sen jälkeen kun rTMS oli annosteltu.

### 12.3 TMS:n käyttö masennuksen hoidossa

TMS:n hoitokäyttöä on masennuksen kohdalla tutkittu laajasti ja kattavammin verrattuna muihin TMS:n hoitosovellutuksiin. Erityisesti rTMS:n terapeuttiset vaikutukset masennuksen hoidossa ovat eri tutkimusten välillä johdonmukaiset. Kirjallisuuskatsauksen tutkimukset käsittelivät rTMS:n käyttöä tavanomaisen masennuksen sekä vakavasta sairaudesta johtuvan masennuksen yhteydessä. Tavanomaista masennusta ja rTMS:n vaikutuksia siihen tutkittiin kahdessa kirjallisuuskatsaukseen päätyneessä tutkimuksessa. Näissä tutkimuksissa haluttiin selvittää rTMS:n terapeuttista hyötyä lääkeresistentin masennuksen ja jo osittain remissiassa olevan masennuksen hoidossa. Loput kaksi tutki-

musta käsittelivät vakavan sairauden aiheuttamaa masennusta ja sen hoitoa rTMS:llä. Vakavan sairauden käsitettä näiden tutkimusten yhteydessä käytettiin Parkinsonin taudin ja aivohalvauksen kohdalla. Näiden sairauksien kohdalla masennusta tavataan yleisesti sivutautina ja masennuksen tasolla voi olla suuri merkitys taudin ennusteen kannalta.

Avery, Holtzheimer III, Fawaz, Russo, Neumaier, Dunner, Haynor, Claypoole, Wajdik, & Roy-Byrne (2005) keskittyivät tutkimuksessaan analysoimaan rTMS:n vaikutuksia vakavaan masennukseen, johon liittyi myös lääkeresistenssi. Tutkimuksessa rTMS:n vaikutukset olivat yksityiskohtaisen tarkkailun alla ja lisäksi stimulaatiohoidon jälkeen potilaita seurattiin puolen vuoden ajan, jolloin he olivat myös lääkehoidon alaisina. Tutkijat odottivat havaitsevansa aktiivista TMS:ta saavan ryhmän kohdalla selviä tuloksia verrattuna lumestimulaatiota saavaan ryhmään. Tulokset olivat odotuksien mukaiset ja aktiivista stimulaatiota saavan ryhmän kohdalla hoitovaste ja remission taso olivat lumestimulaatiota saavaan ryhmään verrattuna suuremmat. Myöskin masennuksen vakavuutta mittaavien asteikkojen kohdalla huomattiin selvää lievenemistä masennuksen tasossa aktiivista stimulaatiota saavassa ryhmässä. Potilaiden puolen vuoden seuranta-ajan vuoksi rTMS:n pitkäaikaisia vaikutuksia masennukseen ei voitu luotettavasti arvioida stimulaation jälkeisen masennuslääkityksen vuoksi.

Charnsil, Suttajit, Boonyanaruthee & Leelarphat (2012) kasvattivat omassa tutkimuksessaan seuranta-aikaa puolesta vuodesta yhteen vuoteen. Tutkimus erosi Averyn ym. (2005) vastaavasta tutkimuksesta lähinnä potilaiden masennuksen vakavuuden osalta. Tutkimuksessaan Charnsil ym. (2012) halusivat selvittää voitaisiinko rTMS:ta käyttää lääkehoidon ohella jo osittain remissiassa olevan masennuksen hoidossa. Stimulaatio kohdistettiin edellisen tutkimuksen tapaan dorsolateraaliseen prefrontaaliselle aivokuorelle. Tulosten kannalta saavutettiin odotettu lopputulos. Tutkimuksessa huomattiin, että rTMS lievensi lääkehoidon ohella masennuksen tasoa ja sillä oli myös pitkäaikaisia vaikutuksia. Seuranta-ajan aikana myös havaittiin, että osalla potilaista osittainen remissio muuttui täydeksi remissioksi masennusta mittaavien asteikoiden mukaan. Tämä tukee oletusta, että rTMS:lla on myös pitkäaikaisia vaikutuksia, jotka yltyvät varsinaisen stimulaatiokerran ulkopuolelle.

Epstein, Evatt, Funk, Girard-Siqueira, Lupei, Slaughter, Athar, Green, McDonald & De-Long (2007) käsittelivät tutkimuksessaan Parkinsonin tautiin liittyvää lääkeresistenttiä



masennusta. rTMS:ta on tutkittu mahdollisena hoitokeinona Parkinsonin tautiin liittyvien liikehäiriöiden kohdalla, mutta omassa tutkimuksessaan Epstein ym. (2007) halusivat selvittää kuinka vasemmanpuoleiseen dorsolateraaliseen prefrontaaliseen aivokuoreen kohdistettu rTMS soveltuisi masennuksen hoitoon Parkinsonin taudissa. Tutkimuksen lähtökohdissa oletettiin, että rTMS:lla toteutettu hoito helpottaisi potilaiden oireita sekä liikehäiriöiden että masennuksen osalta. Hoitojakson jälkeen toteutetun kyselyn perusteella havaittiin, että potilaat kokivat olonsa helpottuneen ahdistuneisuuteen ja masennukseen liittyvissä oireissa. Oireiden ei havaittu myöskään voimistuvan kuusi viikkoa kestäväällä seuranta-ajalla. Edellä mainittujen lisäksi motoristen ja kognitiivisten toimintojen kohdalla havaittiin myös asteittaista parannusta.

Jorge, Robinson, Tateno, Narushima, Acion, Moser, Arndt & Chemerinski (2003) jatkoivat edellisen tutkimuksen tapaan rTMS:n terapeutista käyttöä vakavaan sairauteen liittyvän masennuksen hoidossa. Tutkimuksessa keskityttiin selvittämään rTMS:n tehoa ja turvallisuutta aivohalvauksen jälkeisen hoitoresistentin masennuksen hoidossa. Tutkijat odottivat korkeataajuisen rTMS:n, joka kohdistettiin dorsolateraalille prefrontaalille aivokuorelle, lieventävän huomattavasti masennukseen liittyviä oireita ilman vaikutuksia potilaiden kognitiivisiin toimintoihin. Ennen stimulaatiohoidon alkamista potilaat suorittivat useita neuropsykologisia testejä. Nämä testit toistettiin stimulaatiohoidon jälkeen. Tuloksien perusteella tultiin johtopäätökseen, että aktiivista stimulaatiota saavassa ryhmässä oli havaittavissa masennusoireiden lieventymistä. Neuropsykologisten testien osalta aktiivista stimulaatiota saavassa ryhmässä tapahtui lievää parannusta, mutta ei kuitenkaan merkittävästi verrattuna lumestimulaatiota saavaan ryhmään. Tutkimuksessa päädyttiin kuitenkin lopputulokseen, että rTMS on varsin turvallinen ja toimiva hoitomenetelmä aivohalvauspotilaiden masennuksen hoidossa.

## **12.4 TMS:n käyttö tinnituksen hoidossa**

TMS:n soveltumista tinnituksen hoitoon on tutkittu useissa tutkimuksissa. Nämä tutkimukset ovat usein päättyneet lopputulokseen, että TMS:lla on mahdollista lievittää tinnituksen oireita kohdistamalla stimulaatio tinnituksen kannalta oleellisiin aivoalueisiin. Tinnituksen yhteydessä näiden aivoalueiden toimintaan liittyy hyperaktiivisuutta, jota voidaan alentaa TMS:n avulla. Kirjallisuuskatsaukseen valitut kolme tutkimusta käsitte-

livät TMS:n käyttöä tinnituksen hoidossa hyvin samoista lähtökohdista. Nämä tutkimukset käsittelivät tinnituksen hoitoa theta-aaltoisella TMS:lla sekä tinnituksen hoitoa korkea- ja matalataajuus stimulaatiolla. Kaikissa tutkimuksissa potilaat kärsivät kroonisesta tinnituksesta.

Plewnia, Vonthein, Wasserka, Arfeller, Naumann, Schraven & Plontke (2012) tutkivat neljä viikkoa kestävässä tutkimuksessaan ohimolohkoon ja temporoparietaaliseen aivokuoreen kohdistetun TMS:n tehokkuutta ja turvallisuutta tinnituksen hoidossa. Tutkimuksessa käytettiin jatkuvaa theta-aaltoista TMS:ta, joka tunnetaan myös nimellä cTBS (*continuous theta burst stimulation*). Morgan ym. (2013) käyttivät vastaavaa TMS:n muotoa tutkiessaan työmuistia. Plewnia ym. (2012) valitsivatkin cTBS:n omaan tutkimukseensa juurikin sen pitkäkestoisten ja asteittain isoaiivokuorta passivoivan vaikutuksen vuoksi. Tuloksissa aktiivisen stimulaation ja lumestimulaation välillä ei havaittu merkittävää eroa kohdistettiin se sitten ohimolohkolle tai temporoparietaaliseen aivokuoreen. Turvallisuuden kannalta cTBS:lla ei havaittu olevan haittavaikutuksia.

De Ridder, Song & Vanneste (2013) halusivat omassa tutkimuksessaan selvittää kuinka dorsolatelaariselle prefrontaaliselle aivokuorelle kohdistettu TMS ja rTMS vaikuttavat tinnituksen voimakkuuteen ja selvittää, mihin mekanismeihin aivoissa tämän stimulaation vaikutukset perustuvat. Tutkimus muodostui kahdesta eri osasta, joissa stimulaatiota annosteltiin 1 Hz ja 10 Hz taajuudella. Tutkimuksen toiseen osaan valittiin ne potilaat, joiden kohdalla 1 Hz stimulaatio tuotti vastetta. Tutkimustuloksissa havaittiin, että oikeanpuoleiseen dorsolatelaariseen prefrontaaliseseen aivokuoreen kohdistettu TMS voi vaimentaa tinnitusta ja nämä vaikutukset jatkuvat, jos hoitokertoja on useita. Tuloksissa otettiin myös kantaa siihen voitaisiinko rTMS:ta käyttää tinnituksen hoidossa. Näiden tutkimusten osalta havaittiin, että ainoastaan matalataajuuksinen rTMS tuottaisi vastetta tinnituksen hoidossa. Tulokset ovat päinvastaisia masennuksen hoitoon verrattuna, jolloin korkeataajuuksinen rTMS vasemmanpuoleiselle dorsolatelaariselle prefrontaaliselle aivokuorelle tuottaa parhaimman hoitovasteen. Näiden havaintojen osalta tutkimuksessa nostettiin esille olettaamus, että tinnitus ja masennus omaisivat samankaltaisen patofysiologian.

Minami, Shinden, Okamoto, Watada, Watabe, Oishi, Kanzaki, Saito, Inoue & Ogawa (2011) jatkoivat edellisen tutkimuksen kannalta samoista lähtökohdista ja keskittyivät omassa tutkimuksessaan erityisesti matalataajuuksiseen rTMS:n käyttöön tinnituksen hoidossa sekä määrittämään, mitkä tekijät stimulaatiossa ennustavat hyvää hoitovastetta. Tutkimuksessa stimulaation kohteena oli vasen kuuloaivokuori. Tämä alue valittiin PET-tutkimusten yhteydessä saatujen tulosten perusteella sopivaksi kohteeksi rTMS:lle. Tinnituksesta kärsivillä potilailla kuuloaivokuori omaa poikkeavan epäsymmetrisen rakenteen. Erityisen ilmeinen tämä muutos on vasemmanpuoleisella kuuloaivokuorella, jossa neuronien aktiivisuuden on PET-tutkimuksissa havaittu olevan epätavallisen korkealla. Tuloksissa havaittiin, että tinnitusta voidaan joltain osin vaimentaa yksittäisellä stimulaatiokerralla. Nämä vaikutukset eivät kuitenkaan tutkimuksen mukaan kestäneet yhtä kuukautta pidempään. Tuloksissa tinnituksen ennusteen kannalta merkittävämmäksi tekijäksi todettiin varsinainen taustalla oleva korvatauti.

## 12.5 TMS:n käyttö kivun hoidossa

TMS:n käyttö kivun lievityksessä on yleistynyt ja on nykyään neuromodulaation ohella yksi tutkituimmista menetelmistä. Neuromodulaation ongelmana kivunhoidossa on kuitenkin yksilöllisen hoitovasteen lisäksi menetelmän invasiivinen luonne sekä kallis toteuttaminen. Invasiivisuutensa vuoksi riskinä ovat myös komplikaatiot kuten tulehdukset sekä pään sisäiset verenvuodot. Edellä mainituista syistä johtuen TMS:ta on muotoutumassa yksi kivun hoidon turvallisimmista menetelmistä, jonka konkreettinen teho on vielä tutkimuksen kohteena. Kirjallisuuskatsauksessa kivun hoitoa TMS:lla tutkittiin kolmessa tutkimuksessa. Kaikissa tutkimuksissa tarkastelun alla oli *neuroopaattinen* kipu ja sen hoito rTMS:lla.

Hosomi, Shimokawa, Ikoma, Nakamura, Sugiyama, Ugawa, Uozumi, Yamamoto & Saitoh (2013) halusivat tutkimuksessaan selvittää päivittäisen rTMS hoidon vaikutuksia neuroopaattiseen kipuun sekä arvioida lyhytaikaisten vaikutusten lisäksi menetelmän kumulatiivisia vaikutuksia. Tarkastelun alla oli lisäksi rTMS:n turvallisuus. Hoitokertojen jälkeen potilaat olivat seuranta-ajalla 17 päivän ajan. Tutkimusjärjestelyissä rTMS kohdistettiin motoriselle aivokuorelle ja tarkennettiin tietylle alueelle kivun esiintymisen mukaan. Tuloksissa päivittäisen rTMS:n todettiin lieventävän neuroopaattista kipua te-

hokkaasti. Kivun lieventyminen oli kuitenkin lyhytaikaista ja hoitovaste vaihteli suuresti yksilöiden välillä. Päivittäisellä stimulaatiohoidolla ei myöskään havaittu olevan kumulatiivisia vaikutuksia. Tutkimuksessa rTMS:n todettiin olevan kuitenkin turvallinen hoitomenetelmä, jota voidaan soveltaa aikaisempien kokeilujen perusteella hyvää hoitovastetta saavilla potilailla ja jotka selvästi hyötyvät kivun lievityksestä rTMS:lla.

Defrinin, Grunhausin, Zamirin & Zeiligin (2007) tutkimus oli rakenteeltaan hyvin samankaltainen edellisen tutkimuksen kanssa. Defrin ym. (2007) halusivat omassa tutkimuksessaan selvittää päivittäisen rTMS-hoidon kipua lievittäviä ominaisuuksia selkädinvammasta johtuvan neuropaattisen kivun yhteydessä, joka ilmeni jaloissa. Tarkastelun alla olivat lyhyet ja pitkäaikaiset vaikutukset. Hoitojakson jälkeen potilaita seurattiin noin viiden viikon ajan. Aktiivisen ja lumestimulaation kohdalla havaittiin kivun tasoa mittaavien kyselyjen kohdalla huomattavaa laskua yksittäisten hoitokertojen jälkeen. Lumestimulaatioon verrattuna aktiivista stimulaatiota saavassa ryhmässä kroonisen kivun lieventyminen jatkui kuitenkin vielä seuranta-ajalla. Tutkimuksessa mitattiin myös potilaiden masennuksen tasoa ja kivun lieventymisen tavoin ainoastaan aktiivista stimulaatiota saavassa ryhmässä masennuksen tasossa havaittiin laskua seuranta-ajalla. Tuloksissa tultiin johtopäätökseen, että rTMS on varteenotettava menetelmä kivunlievityksessä, jonka paras teho saavutetaan useammalla hoitokerralla.

Kang, Shin & Bang (2009) toteuttivat hyvin samankaltaisen tutkimuksen kuin Defrin ym. (2007). Tutkimuksessaan Kang, Shin & Bang (2009) halusivat selvittää rTMS:n kipua lieventäviä ominaisuuksia edellistä tutkimusta laaja-alaisemmin. Tarkastelun alla oli edelleen neuropaattinen kipu, joka ilmeni käsien lisäksi alaraajoissa, lantiossa ja rintakehässä. Tuloksissa aktiivisen ja lumestimulaation välillä ei havaittu merkittävää eroa eikä hoitojakson aikana tai sen jälkeen rTMS:n terapeuttista tehoa kivunhoidossa pystytty todistamaan.

## 13 POHDINTA

### 13.1 Pohdintaa tutkimuksista

TMS:n käyttö ja hyöty kasvaintutkimuksissa oli kiistaton. Kaikissa tutkimuksissa pääasialliset tavoitteet saavutettiin ja tutkittavien ilmiöiden havaitsemiseen ja ilmentämiseen TMS oli käytännössä ainoa tarpeeksi tehokas menetelmä. Alba-Ferrara, Ellison & Mitchell (2012) osoittivat omassa tutkimuksessaan TMS:n avulla, että oikealla ylemmällä ohimopuimulla on suurempi merkitys prosodiseen prosessointiin verrattuna vasempaan puoleen. Tämä tulos poikkeaa aiemmista fMRI:ssa saaduista tuloksissa, jotka arvioivat molempien ohimopuimujen omaavan yhtä suuren merkityksen. Clergetin ym. (2009) tutkimus osoitti Brocan alueen luultua suuremman merkityksen havaittujen liikesarjojen hierarkkisen rakenteen purkamisessa ja analysoinnissa. Tulosten myötä on mahdollista tutkia syvällisemmin myös kyseisessä tutkimuksessa kohteena olevan aivoalueen BA44 vieressä sijaitsevan BA45 toimintaa, jolla on arvioitu olevan merkitystä hierarkkisesti vieläkin korkeampien liikkeiden prosessoinnissa kuin BA44. Rollnik ym. (2004) osoittivat tutkimuksessaan kuinka mediaalinen frontaalinen aivokuori osallistuu virheiden havaitsemiseen ja korjaamiseen. Tulosten myötä arvioitiin, että rTMS:lla luotua virtuaalista kasvainta voidaan tehokkaasti soveltaa ihmisaivojen virheiden havaitsemiseen liittyvien mekanismien ja prosessien tutkimisessa. Tidonin ym. (2013) tutkimus osoitti inferioorisen frontaalisen aivokuoren herkkyyden havaittujen liikkeiden *kinematiikan* arvioinnissa ja myös kyseisen aivoalueen merkityksen kinematiikan kriittisessä tarkastelussa. Motorisen järjestelmän suorittama liikkeiden analysointi on siis ensiarvoisen tärkeää valheellisen kehonkielen havaitsemisessa.

Muistitutkimusten kohdalla TMS:n käyttö jakaantui täysivaltaiseen tutkimuskäyttöön sekä tutkimus- ja hoitokäytön yhdistämiseen samassa tutkimuksessa. Barr ym. (2013) osoittivat, että dorsolateraalille prefrontaalille aivokuorelle kohdistettu rTMS paransi merkittävästi skitsofreniaan liittyvää työmuistin heikkenemistä. Merkittävin havainto tutkimuksessa oli, että työmuisti palautui terveen koehenkilön tasolle. Aiemmissa tutkimuksissa lievää parannusta on havaittu yhdistämällä rTMS lääkehoitoon, mutta edellä mainittujen tutkimusten tulokset eivät laajuudeltaan ole verrattavissa tämän tutkimuksen havaintoihin. Edellisen tutkimuksen tulokset kuitenkin ovat kiistanalaisia. Omassa vas-

taavassa tutkimuksessaan Guse ym. (2013) eivät havainneet aktiivisen ja lumestimulaation välillä merkittävää eroa työmuistin parantumisessa. Muutosta ei havaittu terveiden koehenkilöiden tai skitsofreniaa sairastavien potilaiden kohdalla. Basso, Ferrari & Palladino (2010) selvittivät tutkimuksessaan TMS:n avulla prospektiiviseen ja työmuistiin liittyvien prosessien toimivan itsenäisinä toisistaan, mutta jakavan kuitenkin resursseja keskenään vaativien toimintojen kohdalla. Morgan ym. (2013) selvittivät tutkimuksessaan oikean parietaalisen aivokuoren ja vasemman otsalohkopoimun merkitystä visuaalis-spatiaalisiin prosesseihin sekä työmuistin sijoittumista näille alueille. Tulokset olivat yhteneväiset myös fMRI tutkimusten kohdalla, joissa on havaittu visuaalisten ja spatiaalisten toimintojen sijaitsevan eri aivoalueilla. Tarpeen vaatiessa nämä kaksi toimintoa yhdistyvät työmuistin käyttöön.

Muistitutkimusten kohdalla suurimmat ristiriitaisuudet löytyvät Barrin ym. (2013) ja Gusen ym. (2013) tutkimuksista. Barr ym. (2013) huomasivat, että neljä viikkoa kestävä hoitojakson aikana, jolloin potilaille annosteltiin rTMS:ta 20 Hz taajuudella dorsolateraaliseen prefrontaaliseen aivokuorelle saavutetaan positiivisia tuloksia työmuistin paranemisessa. Guse ym. (2013) vastaavasti havaitsivat omissa tuloksissaan, että aktiivisella stimulaatiolla ei ole merkittävää vaikutusta työmuistin paranemiseen skitsofreniassa. Tutkimusjärjestelyt erosivat toisistaan rTMS:n taajuuden ja hoitojakson keston suhteen. Guse ym. (2013) annostelivat rTMS:n 10 Hz taajuudella ja hoitojakso oli viikon lyhyempi kuin Barrin ym. (2013) tutkimuksessa. Tutkimusten välinen ero tuloksissa voi johtua osittain rTMS:n taajuudesta ja hoitojaksojen ajallisesta kestosta. Merkittävin tekijä kuitenkin ristiriitaisen tulosten kohdalla saattaa löytyä tavasta jolla stimulointikohde on valittu. Barr ym. (2013) käyttivät dorsolateraalisen prefrontaalisen aivokuoren paikantamiseen neuronavigaatiota eli kuvantamismenetelmiä jotka ovat yhdistetty tietokoneeseen ja antavat kolmiulotteisen kuvan halutusta kohteesta. Guse ym. (2013) käyttivät vastaavaan paikantamiseen tavanomaista EEG:an perustuvaa menetelmää. Verrattuna EEG:an, neuronavigaatioon perustuva menetelmä on tarkempi aivoalueiden paikantamisessa.

Masennuksen hoitokäyttöä käsittelevät tutkimukset olivat tuloksissaan varsin yhteneväisiä. Tutkimuksissa rTMS:lla todettiin olevan masennusta lieventäviä vaikutuksia. Avery ym. (2005) esittivät tutkimustuloksissaan, että aktiivista stimulaatiota saavat potilaat selvästi hyötyvät rTMS:sta ja nämä hyödyt ovat tilastollisesti sekä kliinisesti merkittä-

viä. Charnsil ym. (2012) päätyivät samankaltaisiin tuloksiin tutkimuksessa, jossa rTMS:ta käytettiin lääkehoidon kanssa jo osittain remissiossa olevan masennuksen hoidossa. Epstein ym. (2007) painottivat omassa tutkimuksessaan jatkotutkimusten tärkeyttä, kun rTMS:ta käytetään masennuksen ja Parkinsonin taudin hoidossa. Tulokset olivat kuitenkin rohkaisevia ja tukevat käsitystä, että Parkinsonin taudin ja masennuksen hoito voitaisiin yhdistää rTMS:n avulla yhden hoitoprotokollan alaisuuteen. Jorge ym. (2003) yhtyivät omassa tutkimuksessaan edellisiin tutkimuksiin. rTMS:llä todettiin olevan selviä terapeuttisia vaikutuksia aivoinfarktin jälkeiseen masennukseen. Kaikissa masennukseen liittyvissä tutkimuksissa yhdeksi puutteista nostetaan pieni tutkimusjoukko. Lisäksi muuttujana tutkimuksissa oli hoitojakson pituus, stimulaation taajuus ja annostelu. Tutkimuksissa saadut tulokset perustuvat paljolti myös potilaiden omaan arvioon ja kyselytutkimuksiin, joten konkreettisesti masennuksen lieventymistä ei voida aivoissa kovinkaan laajasti havainnollistaa.

TMS:n käyttö tinnituksen hoidossa ja sen teho oli kirjallisuuskatsauksen tutkimusten perusteella vielä kiistanalaista. Plewnia ym. (2012) eivät omassa tutkimuksessaan havainneet aktiivisen cTBS:n olevan merkittävästi tehokkaampaa lumestimulaatioon verrattuna. Useissa tutkimuksissa rTMS:n on todettu lieventävän lyhytaikaisesti tinnitusta, mutta aiheita käsitteleviä tutkimuksia, jotka esittäisivät kiistattomia todisteita on tähän mennessä varsin vähän. De Ridder, Song & Vanneste (2013) esittivät tutkimuksessaan TMS:n vaimentavan tinnituksen voimakkuutta, kun se kohdistetaan dorsolatelaariselle prefrontaaliselle aivokuorelle. Tulokset ovat lupaavia, koska samalle alueelle kohdistetun tDCS:n on todettu myös vaikuttavan tinnitukseen liittyviin tekijöihin. Minami ym. (2011) päätyivät samanlaisiin tuloksiin, joissa huomattiin rTMS:n olevan potentiaalinen vaihtoehto tinnituksen hoidossa. Tulosten kannalta ongelmaksi kaikissa tinnitukseen liittyvissä tutkimuksissa nousi tinnituksen biologinen heterogeenisuus, jolloin samalla hoitoprotokollalla ei välttämättä voida hoitaa kaikkia tinnituksesta kärsiviä potilaita.

Tinnituksen hoitoon käytettävät TMS:n muodot erosivat tutkimuksissa toisistaan. De Ridder, Song & Vanneste (2013) ja Minami ym. (2011) käyttivät rTMS:ta 1 Hz taajuudella, kun vastaavasti Plewnia ym. (2012) käyttivät cTBS:ta 50 Hz taajuudeella. Tutkimusten välillä merkittävää eroa löytyi myös stimulaation kohteena olevista aivoalueista. Plewnia ym. (2012) kohdistivat stimulaation ohimolohkoon ja temporoparietaaliseen aivokuoreen, De Ridder, Song & Vanneste (2013) dorsolatelaariselle prefrontaaliselle ai-

vokuorella ja Minami ym. (2011) kuuloaivokuorelle. Tutkimuksissa De Ridder, Song & Vanneste (2013) ja Minami ym. (2011) saivat aikaan hoitovastetta, vaikka stimulaation kohteena olikin eri aivoalue. Nämä yhteneväiset tulokset johtuvat siitä, että dorsolateraalinen prefrontaalinen aivokuori on toiminnallisesti yhteydessä kuuloaivokuoreen jolloin myös TMS:n vaikutukset heijastuvat osaltaan tälle alueelle. Näiden tutkimusten kannalta onkin syytä olettaa, että tulevaisuudessa tutkimusten tulisi keskittyä matalataajuuksisen TMS:n ominaisuuksiin tinnituksen hoidossa.

Kivun hoitaminen TMS:lla oli kaikista kirjallisuuskatsaukseen valituista menetelmistä tulosten valossa ristiriitaisinta. Tutkimuksissa ei pystytty selvästi osoittamaan TMS:n ylivertaisuutta muihin kivunhoidossa käytettäviin menetelmiin verrattuna. Hosomi ym. (2013) nostivat omassa tutkimuksessaan tärkeimmäksi seikaksi hoitovasteen vaihtelun yksilöiden välillä. Tuloksissa myöskään rTMS:lle ei pystytty osoittamaan konkreettista kliinistä tehoa, vaikkakin stimulaatiolla saatiin aikaan kivun hoidossa lievää hoitovastetta. Defrin ym. (2007) vahvistivat tutkimuksessaan, että erityisesti pitkäaikaisella rTMS-hoidolla voidaan ainakin joltain osin hoitaa neuropaattista kipua. Lyhytaikaisten vaikutusten kohdalla uskottiin kyseessä olevan lumestimulaation aiheuttama harha-aistimus. Kang, Shin & Bang (2009) eivät edellisten tutkimusten tapaan juurikaan löytäneet rTMS:lla olevan merkittäviä vaikutuksia neuropaattiseen kipuun.

Kaikissa tutkimuksissa stimulaation kohteena oli motorinen aivokuori. rTMS:n taajuus oli Kangin, Shinin & Bangin (2009) tutkimuksessa 10 Hz ja Defrinin ym. (2013) sekä Hosomin ym. (2013) tutkimuksessa 5 Hz. Defrin ym. (2013) ja Hosomi ym. (2013) olivat tutkimuksissaan yhtä mieltä siitä, että rTMS:lla on mahdollista lievittää kipua. Edellä mainittujen tutkimusten rTMS:n taajuus ei kuitenkaan riitä syyksi siihen miksi Kang, Shin & Bang (2009) saivat päinvastaisia tuloksia omassa tutkimuksessaan. Osaltaan tuloksiin saattaa vaikuttaa se, että Kang, Shin & Bang (2013) annostelivat rTMS:ta viiden peräkkäisen päivän ajan, kun vastaavasti muissa tutkimuksissa rTMS:ta annosteltiin kymmenen päivän ajan. Tutkimusten perusteella kivun hoitaminen TMS:lla perustuu paljolti ajoitukseen ja monen muuttujan huomioimiseen. Ennen kaikkea on huomioitava, että stimulaatio kohdistetaan motorisella korteksilla oikealle alueelle kivun ilmentymisen mukaan. Lisäksi on huomioitava stimulaation taajuus sekä stimulusten määrä ja jaksotus. Tutkimuksissa otoksen määrä oli varsin pieni joten laajempia tutkimuksia tarvitaan kattavampien tulosten saamiseksi.



### 13.2 Pohdintaa omasta työprosessista

Opinnäytetyön tarkoituksena oli tuottaa Kuvantamiskeskus- ja apteekkiliikelaitoksen käyttöön kirjallisuuskatsaus, joka toisi esille mahdollisimman monipuolisesti kansainvälisiä artikkeleita TMS:n tutkimus- ja hoitokäytöstä. Näistä käyttösovellutuksista käsiteltiin yhteensä viisi kokonaisuutta. Yhteistä näille kaikille tutkimuksille oli käyttötarkoitukseen katsomatta niiden monimutkainen rakenne ja yksityiskohtainen käsittelytapa. Kirjallisuuskatsauksen perusteella voidaan sanoa, että tutkimustyökaluna TMS on lähes kolmekymmentävuotisen olemassa olonsa aikana muuttanut tapaa, jolla ihmisaivoja ja keskushermostoa voidaan tutkia. Tulevaisuuden kuvantamismenetelmiin yhdistettynä TMS on lupaava sekä korvaamaton menetelmä tutkimus- ja hoitokäytössä.

Kirjallisuuskatsauksen käyttö tutkimusmenetelmänä oli minulle uutta ja toi osaltaan haastetta koko opinnäytetyöprosessiin. Painavin syy miksi päädyin opinnäyteydessäni kuvailevaan kirjallisuuskatsaukseen on jäljitettävissä kvalitatiivisen tutkimuksen ominaispiirteisiin. Hirsjärvi ym. (2004, 155) luettelivat laadullisen tutkimuksen ominaispiirteisiin kuuluvan kokonaisvaltaisen tiedonhankinnan. Kuvailevan kirjallisuuskatsauksen vahvuutena voidaan pitää sen joustavuutta, koska metodiset säännöt eivät rajaa niin voimakkaasti aineistopohjaa. Vastaavasti systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa tutkimusaineisto olisi joutunut käymään läpi tarkemman seulan. Kuvaileva kirjallisuuskatsaus täten tarjoaa laajemman kuvan aihetta käsittelevästä kirjallisuudesta. (Salminen 2011, 6–8.) Onko kyseessä sitten narratiivinen vai integroiva kuvaileva kirjallisuuskatsaus? Tähän kysymykseen en pysty antamaan yksiselitteistä vastausta. Kyseessä on tavallaan yhdistelmä molempia, jolloin tarkoituksena on kuvailla transkraniaalisen magneettistimulaation historiaa ja uusinta tietoa aiheesta, jota on rikastettu muulla teoria-pohjalla.

Aikataulutuksen osalta kirjallisuuskatsaus vie paljon aikaa. Tämän huomasin myös omassa opinnäytetyöprosessissani. Suuren artikkelimäärän ja sen analysoinnin vuoksi jouduin poikkeamaan omasta alkuperäisestä aikataulustani työelämän välitarkastuksen osalta. Suurimmat haasteet opinnäytetyössäni muodostuivatkin artikkelien saatavuudesta, niiden oleellisen tiedon tiivistämisestä sekä analysoinnista. Artikkelien hakuun käytettyjen tietokantojen valinta tehtiin parhaimman ja kattavimman annin perustella. Tästä syystä CINAHL-tietokanta ja PubMed-tietokanta jäivät lopulta pois tiedonhakuun käyt-

tettävistä menetelmistä. Suuren viitemäärän vuoksi myös nykyistä laajemman ja kattavamman kirjallisuuskatsauksen toteuttaminen ei ollut mahdollista. Oman haasteensa aineiston analysointiin toi myös artikkelien kirjoituskieli. Tutkimusartikkelit olivat poikkeuksetta hyvin kirjoitettuja ja suurimmat haasteet löytyivätkin termistöstä. Pääosa artikkelien sanastosta omaa suomenkielisen vastineen, mutta joidenkin termien kohdalla jouduttiin kieltä opinnäytetyössä yksinkertaistamaan tai käyttämään alkuperäisestä kirjoituskielestä kielestä johdettua termiä.

Aiheanalyysin osalta opinnäytetyössä olisi ollut parantamisen varaa. Tutkimukset olisi voitu valita vieläkin tiukempaa seulaa käyttäen ja rajata ne koskemaan vain yhtä tai kahatta TMS:n menetelmää viiden sijaan. Tällöin menetelmiin olisi voitu paneutua vieläkin syvällisemmin ja ottaa mukaan myös systemaattisen kirjallisuuskatsauksen piirteitä. Suuresta viitemästä johtuen myös tutkimuksen luotettavuus vähenee, koska joitakin oleellisia tuloksia ei saatu käyttöön tai ne jäivät tyystin pois lopullisesta aineistosta. Artikkelahaun mahdollisimman tarkalla raportoinnilla halusin kuitenkin tuoda esille suuren viitemäärän tuomat haasteet lopulliseen artikkelivalintaan ja analysointiin.

Työprosessin aikana esille nousi myös mahdollisia jatkotutkimuksia tämän opinnäytetyön pohjalta. Alun perin tarkoituksena oli ottaa kantaa laajemmin myös TMS:n turvallisuuteen, mutta tämän seikan analysointi olisi vienyt liikaa resursseja varsinaisten menetelmien tutkimisesta. Toinen mahdollinen jatkotutkimusaihe olisi tarkemmin rajattu kirjallisuuskatsaus, joka keskittyisi ainoastaan navigoituun transkaniaaliseen magneettistimulaatioon (nTMS), menetelmä jossa TMS on yhdistetty toisen kuvantamismenetelmän esimerkiksi magneettikuvauksen kanssa. Kolmas jatkotutkimusaihe voisi keskittyä enemmän bioanalyytikon rooliin TMS tutkimuksessa.

Opinnäytetyön aihevalinta pohjautui täysin omaan mielenkiintooni. Ennen opinnäytetyöprosessin alkua TMS oli minulle menetelmänä ja käyttötarkoituksensa osalta täysin tuntematon aspekti neurologiassa. Mielenkiintoista oli myös syventyä tarkemmin teollisten artikkelien sisältöön ja niiden analysointiin kirjallisuuskatsauksen muodossa. Mielestäni onnistuin kuitenkin käsittelemään aihetta siten, että se on helposti lähestyttävä ja tarjoaa oleellisen tiedon TMS:n käytöstä tutkimus- ja hoitotarkoituksessa.

## LÄHTEET

- Alba-Ferrara, L., Ellison, A. & Mitchell, R.L.C. 2012. Decoding emotional prosody: Resolving Differences in functional neuroanatomy from fMRI and lesion studies using TMS. *Brain Stimulation* 5, 347–353.
- Avery, D.H., Holtzheimer III, P.E., Fawaz, W., Russo, J., Neumaier, J., Dunner, D.L., Haynor, D.R. Claypoole, K.H., Wajdik, C. & Roy-Byrne, P. 2005. A Controlled Study of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Medication-Resistant Major Depression. *Biological Psychiatry* 59, 187–194.
- Baddeley, A. 1992. Working Memory. *Science* Vol. 255, 556–559.
- Barr, S.M., Farzan, F., Rajji, T.K., Voineskos, A.N., Blumberger, D.M., Arenovich, T., Fitzgerald, P.B. & Daskalakis, Z.J. 2013. Can Repetitive Magnetic Stimulation Improve Cognition in Schizophrenia? Pilot Data from a Randomized Controlled Trial. *Biological Psychiatry* 73, 510–517.
- Barr, M.S., Fitzgerald, P.B., Farzan, F., George T.P. & Daskalakis, Z.J. 2008. Transcranial Magnetic Stimulation to Understand the Pathophysiology and Treatment of Substance Use Disorders. *Current Drug Abuse Reviews* 1, 328–339.
- Basso, D., Ferrari, M. & Palladino, P. 2010. Prospective memory and working memory: Asymmetrical effects during frontal lobe stimulation. *Neuropsychologia* 48, 3282–3290.
- Bailey, C.J., Karhu, J. & Ilmoniemi, R.J. 2001. Transcranial magnetic stimulation as a tool for cognitive studies. *Scandinavia Journal of Psychology*, 2001(42), 297–306.
- Bear, M., Connors, B. & Paradiso, M. 2001. *Neuroscience. Exploring the Brain*. 2. uudistettu painos. Yhdysvallat: Lippincott Williams & Wilkins.
- Bolognini, N. & Ro, T. 2010. Transcranial Magnetic Stimulation: Disrupting Neural Activity to Alter and Assess Brain Function. *The Journal of Neuroscience* 30 (29), 9647–9650.
- Charnsil, C., Suttajit, S., Boonyanaruthee, V. & Leelarphat, S. 2012. Twelve-month, prospective, open-label study of repetitive transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder in partial remission. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 8, 393–397.
- Clerget, E., Winderickx, A., Fadiga, L. & Olivier, E. 2009. Role of Broca's area in encoding sequential human actions: a virtual lesion study. *Neuroreport* 20, 1496–1499.
- Cowey, A. 2005. The Ferrier Lecture 2004. What can transcranial magnetic stimulation tell us about how the brain works?. *Philosophical Transactions of the Royal Society* 360, 1185–1205.

- Cracco, R.Q., Cracco, J.B., Maccabee, P.J. & Amassian, V.E. 1999. Cerebral function revealed by transcranial magnetic stimulation. *Journal of Neuroscience Methods* 86, 209–219.
- De Ridder, D., Song, J. & Vanneste, S. 2013. Frontal Cortex TMS for Tinnitus. *Brain Stimulation* 6, 355–362.
- Defrin, R., Grunhaus, L., Zamir, D. & Zeilig, G. 2007. The Effect of a Series of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulations of the Motor Cortex on Central Pain After Spinal Cord Injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 88, 1574–1580.
- Derstine, T., Lanocha, K., Wahlstrom, C., Hutton, T.M., Janicak, P.G. 2010. Transcranial Magnetic Stimulation for Major Depressive Disorder. A Pragmatic Approach to Implementing TMS in Clinical Practice. *Supplement to Current Psychiatry* Vol. 9(12), 1–12.
- Epstein, C.M., Evatt, M.L., Funk, A., Girard-Siqueira, L., Lupei, N., Slaughter, L., At-har, S., Green, J., McDonald, W. & DeLong, M.R. 2007. An open study of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression with Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology* 118, 2189–2194.
- Falck, B. 2006. Elektromyografia. Teoksessa Partanen, J., Falck, B., Hasan, J., Jäntti, V., Salmi, T. & Tolonen, U (toim). *Kliininen neurofysiologia*. Helsinki: Duodecim. 420–441.
- Farzan, F., Barr, M.S., Fitzgerald, P.B. & Daskalis, Z.J. 2012. Combination of Transcranial Magnetic Stimulation with Electromyography and Electroencephalography. Application in Diagnosis of Neuropsychiatric Disorders. Teoksessa Schwartz, M (toim). *EMG Methods for Evaluating Muscle and Nerve Function*. Kroatia: Intech. 341–372
- Fioretti, A., Eibenstein, A. & Fusetti, M. 2011. New Trends in Tinnitus Management. *The Open Neurology Journal* 5, 12–17.
- Fitzgerald, P.B., Brown, T.L. & Daskalakis, Z.J. 2002. The application of transcranial magnetic stimulation in psychiatry and neurosciences research. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 105, 324–340.
- Fregni, F., Freedman, S. & Pascual-Leone, A. 2007. Recent advances in the treatment of chronic pain with non-invasive brain stimulation techniques. *Lancet Neurology* 6, 188–191.
- George, M.S. 2010. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. *Expert Reviews* 10 (11), 1761–1772.
- George, M.S., Nahas, Z., Kozel, A., Li, X., Denslow, S., Yamanaka, K., Mishory, A., Foust, M.J. & Bohning, D.E. 2002. Mechanism and State of the Art of Transcranial Magnetic Stimulation. *The Journal of ECT* 18 (4), 170–181.
- George, M.S., Nahas, Z., Borckardt, J.J., Anderson, B., Foust, M.J., Burns, C., Kose, S. & Short, E.B. 2007. Brain stimulation for the treatment of psychiatric disorders. *Current Opinion in Psychiatry* 2007, 250–254.

Griskova, I., Höppner, J., Ruksenas, O. & Dapsys, K. 2006. Transcranial magnetic stimulation: the method and application. *Medicina (Kaunas)* 42 (10), 798–804.

Grobba, S., Oliviero, A., Eisen, A., Quartarone, A., Cohen, L.G., Mall, V., Kaelin-Lang, A., Mima, T., Thickbroom, G.W., Rossini, P.M., Ziemann, U., Valls-Solé, J. & Siebner, H.R. 2012. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. *Clinical neurophysiology* 123, 858–882.

Grunhaus, L., Dannon, P.N. & Gershon, A.A. 2002. Transcranial magnetic stimulation: a new tool in fight against depression. *Dialogues in Clinical Neuroscience* Vol. 4 (1), 93–103.

Guse, B., Falkai, P., Gruber, O., Whalley, H., Gibson, L., Hasan, A., Obst, K., Dechent, P., McIntosh, A., Suchan, B. & Wobrock, T. 2013. The effect of long-term high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on working memory in schizophrenia and healthy controls—A randomized placebo-controlled, double-blind fMRI study. *Behavioural Brain Research* 237, 300–307.

Hakala, J. 2010. Tutkimusmenetelmän valinnasta. Teoksessa Aaltola, J. & Valli, R. *Ik-kunoita tutkimusmetodeihin I. 3. uudistettu painos* Jyväskylä: PS-kustannus.

Hallett, M. 2007. Transcranial Magnetic Stimulation: A Primer. *Neuron* 55, 187–198.

Hallett, M. 2000. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* Vol. 406, 147–150.

Haraldsson, H.M., Ferrarelli, F., Kalin, N. H. & Tononi, G. 2004. Transcranial Magnetic Stimulation in the investigation and treatment of schizophrenia: a review. *Schizophrenia Research* 71, 1–16.

Hasey, G., Joffe, R. & Ivanski, C. 2000. Managing neuropsychiatric disease with transcranial magnetic stimulation. *Canadian Medical Association Journal* 162 (1), 79–80.

Hirsjärvi, S., Remes, P. & Sajavaara, P. 2004. *Tutki ja kirjoita*. Helsinki: Tammi.

Hosomi, K., Shimokawa, T., Ikoma, K., Nakamura, Y., Sugiyama, K., Ugawa, Y., Uozumi, T., Yamamoto, T. & Saitoh, Y. 2013. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation of primary motor cortex for neuropathic pain: A randomized, multicenter, double-blind, crossover, sham-controlled trial. *Pain* 154, 1065–1072.

Honey, G.D. & Fletcher, P.C. 2006. Investigating Principles of Human Brain Function Underlying Working Memory: What Insights From Schizophrenia. *Neuroscience* 139, 59–71.

Hovey, C. & Jalinous, R. 2006. *The guide to magnetic stimulation*. Iso-Britannia: The Magstim Company Ltd.

Jorge, R.E., Robinson, R.G., Tateno, A., Narushima, K., Acion, L., Moser, D., Arndt, S. & Chernerinski, E. 2003. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation as Treatment of Poststroke Depression: A Preliminary Study. *Biological Psychiatry* 55, 398–405.

- Kang, B.S., Shin, H.I. & Bang M.S. 2009. Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Over the Hand Motor Cortical Area on Central Pain After Spinal Cord Injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* Vol. 90, 1766–1771.
- Kiviniemi, K. 2010. Laadullinen tutkimus prosessina. Teoksessa Aaltola, J. & Valli, R. Ikkunoita tutkimusmetodeihin II. 3. uudistettu painos Jyväskylä: PS-kustannus.
- Kleinjung, T., Steffens, T., Sand, P., Murthum, T., Hajak, G., Strutz, J., Langguth, B. & Eichhammer, P. 2007. Which tinnitus patients benefit from transcranial magnetic stimulation? *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 137, 589–595.
- Kobayashi, M. & Pascual-Leone, A. 2003. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurology* Vol. 2, 145–156.
- Kähkönen, S. & Ilmoniemi, R.J. 2004. Transcranial magnetic stimulation: applications for neuropsychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology* 18 (2), 257–261.
- Langguth, B., De Ridder, D., Dornhoffer, J.L., Eichhammer, P., Folmer R.L., Frank, E., Fregni, F., Gerloff, C., Khedr, E., Kleinjung, T., Landgrebe, M., Lee, S., Lefaucheur, J-P., Londero, A., Marcondes, R., Moller, A.R., Pascual-Leone, A., Plewnia, C., Rossi, S., Sanchez, T., Sand, P., Schlee, W., Pysch, D., Steffens, T., van de Heyning, P. & Hajak, G. 2008. Controversy: Does repetitive transcranial magnetic stimulation show efficacy treating tinnitus patients? *Brain Stimulation* 1, 192–205.
- Lefaucheur, J-P. 2008. Use of repetitive transcranial magnetic stimulation in pain relief. *Expert Reviews Neurotherapeutics* 8(5), 799–808.
- Lefaucheur, J-P., Antal, A., Ahdab, A., Ciampi de Andrade, D., Fregni, F., Khedr, E.M., Nitsche, A. & Paulus, W. 2008. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) to relieve pain. *Brain Stimulation* 1, 337–344.
- Leppäluoto, J., Kettunen, R., Rintamäki, H., Vakkuri, O., Vierimaa, H. & Lätti, S. 2008. *Anatomia + fysiologia. Rakenteesta toimintaan*. Helsinki: WSOY Oppimateriaalit.
- Li, C-T., Su, T-P., Hsieh, J-C. & Ho, S-T. 2013. Efficacy and practical issues of repetitive transcranial magnetic stimulation on chronic medically unexplained symptoms of pain. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica* 30, 1–7.
- Lisanby, S.H., Kinnunen, L.H. & Crupain, M.J. 2002. Applications of TMS to Therapy in Psychiatry. *Journal of Clinical Neurophysiology* 19 (4), 344–360.
- Lisanby, S.H., Luber, B., Perera, T. & Sackeim, H.A. 2000. Transcranial magnetic stimulation: applications in basic neuroscience and neuropsychopharmacology. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 3, 259–273.
- Londero, A., Langguth, B., De Ridder, D., Bonfils, P., Lefaucheur, J-P. 2006. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): a new therapeutic approach in subjective tinnitus? *Neurophysiologie Clinique* 36, 145–155.

- Langguth, B., Schecklmann, M., Lehner, A., Landgrebe, M., Poeppi, T.B., Kreuzer, P.M., Schlee, W., Weisz, N., Vanneste, S., De Ridder, D. 2012. Neuroimaging and neuro-modulation: complementary approaches for identifying the neuronal correlates of tinnitus. *Frontiers In Systems Neuroscience* Volume 6 Article 15, 1–20.
- Maeda, F. & Pascual-Leone, A. 2003. Transcranial magnetic stimulation: studying motor neurophysiology of psychiatric disorders. *Psychopharmacology* 168, 359–376.
- Minami, S.B., Shinden, S., Okamoto, Y., Watada, Y., Watabe, T., Oishi, N., Kanzaki, S., Saito, H., Inoue, Y. & Ogawa, K. 2011. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treatment of chronic tinnitus. *Auris Nasus Larynx* 38, 301–306
- McClintcock, S.M., Freitas, C., Oberman, L., Lisanby, S.H. & Pascual-Leone, A. 2011. Transcranial Magnetic Stimulation: A Neuroscientific Probe of Cortical Function in Schizophrenia. *Biological Psychiatry* 70, 19–27.
- Merivaala, E., Julkunen, P., Määttä, S. & Könönen, M. 2009. Transkraniaalinen magneettistimulaatio. *Suomen Lääkärilehti* 21-22, 1979–1984.
- Mial, C. 2012. Transcranial Magnetic Stimulation. Esitys. Luettu 29.1.2013  
[http://prism.bham.ac.uk/~miallrc/downloads/TMS\\_Cogn\\_Neuro\\_2012.pdf](http://prism.bham.ac.uk/~miallrc/downloads/TMS_Cogn_Neuro_2012.pdf)
- Miniussi, C. & Rossini, P.M. 2011. Transcranial magnetic stimulation in cognitive rehabilitation. *Neuropsychological rehabilitation* 21 (5), 579–601.
- Miniussi, C., Ruzzoli, M. & Walsh, V. 2010. The mechanism of transcranial magnetic stimulation in cognition. *Cortex* 46, 128–130.
- Morgan, H.M., Jackson, M.C., van Koningsbruggen, M.G., Shapiro, K.L. & Linden D.E.J. 2013. Frontal and Parietal theta burst TMS impairs working memory for visual-spatial conjunctions. *Brain Stimulation* 6, 122–129.
- Mottaghy, F.M. 2006. Interfering With Working Memory In Humans. *Neuroscience* 139, 85–90.
- Mozeg, D. & Flak, E. 1999. An Introduction to Transcranial Magnetic Stimulation and Its Use in the Investigation and Treatment of Depression. *University of Toronto Medical Journal* Vol. 76 (3), 158–162.
- Müller, N., Lorenz, I., Langguth, B. & Weisz, N. 2013. rTMS Induced Tinnitus Relief Is Related to an Increase in Auditory Cortical Alpha Activity. *Plos One* Volume 8 Issue 2, 1–16.
- Nelson, T. 2007. Enhancing Warfighter Cognitive Abilities with Transcranial Magnetic Stimulation: A Feasibility Analysis. *Yhdysvallat: Air Force Research Laboratory*.
- Nyrke, T. 2006. Herätepotentiaalin fysiologiset ja metodiset preusteet. Teoksessa Partanen, J., Falck, B., Hasan, J., Jäntti, V., Salmi, T. & Tolonen, U (toim). *Klininen neurofysiologia*. Helsinki: Duodecim. 242–257.

O'Malley, M.K., Ro, T. & Levin, H.S. 2006. Assessing and Inducing Neuroplasticity With Transcranial Magnetic Stimulation and Robotics for Motor Function. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* Vol. 87, 59–66.

O'Shea, J. & Walsh, V. 2007. Transcranial Magnetic Stimulation. *Current Biology* 17 (6). 196–199.

Partanen, J. 2006 Keskushermoston magneettistimulaatio, MEP-tutkimus. Teoksessa Partanen, J., Falck, B., Hasan, J., Jäntti, V., Salmi, T. & Tolonen, U (toim). *Klininen neurofysiologia*. Helsinki: Duodecim. 319–329.

Pascual-Leone, A., Walsh, V. & Rothwell, J. 2000. Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience—virtual lesion, chronometry and functional connectivity. *Current opinion in neurobiology* 10, 232–237.

Plewnia, C., Vonthein, R., Wasserka, B., Arfeller, C., Naumann, A., Schraven, S.P. & Plontke, S.K. 2012. Treatment of chronic tinnitus with theta burst stimulation. A randomized controlled trial. *Neurology* 78, 1627–1635.

Peruzzotti-Jametti, L., Bacigaluppi, M., Sandrone, S. & Cambiaghi, M. 2013. Emerging Subspecialities in Neurology: Transcranial stimulation. *Neurology* 80, 33–35.

Pridmore, S. & Oberoi, G. 2000. Transcranial magnetic stimulation applications and potential use in chronic pain: studies in waiting. *Journal of the Neurological Sciences* 182, 1–4.

Pridmore, S., Oberoi, G., Marcolin, M. & George, M. 2005. Transcranial magnetic stimulation and chronic pain: current status. *Australasian Psychiatry* Vol. 13(3), 258–265.

Post, A. & Keck, M.E. 2001. Transcranial magnetic stimulation as a therapeutic tool in psychiatry: what do we know about the neurobiological mechanisms?. *Journal of Psychiatric Research* 35, 193–215.

Purves, D., Augustine, G., Fitzpatrick, D., Hall, W., LaMantia, A-S., McNamara, J. & White, L. 2008. *Neuroscience*. 4. uudistettu painos. Yhdysvallat: Sinauer Associates, Inc.

Pääkkönen, A., Könönen, M., Eskola, H., Jousimäki, V., Huttunen, J. 2006. Herätevästeet ja funktionaalinen kuvaaminen. Teoksessa Partanen, J., Falck, B., Hasan, J., Jäntti, V., Salmi, T. & Tolonen, U (toim). *Klininen neurofysiologia*. Helsinki: Duodecim. 348–363.

Reardon, J.P., Altinay, M. & Christancho, P. 2010. Transcranial Magnetic Stimulation: A New Treatment Option for Major Depression. *Psychiatric Times*, 26–29.

Rollnik, J.D., Schröder, C., Rodríguez-Fornells, A., Kurzbuch, A.R., Däuper, J., Möller, J. & Münte, T.F. 2004. Functional lesions and human action monitoring: combining repetitive transcranial magnetic stimulation and event-related brain potentials. *Clinical Neurophysiology*, 145–153.



- Rossi, S., Hallet, M., Rossini, P., Pascual-Leone, A. & The Safety of TMS Consensus Group. 2009 Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology* 120, 2008–2039.
- Rossi, S. & Rossini P.M. 2004. TMS in cognitive plasticity and the potential for rehabilitation. *Trends in Cognitive Sciences* Vol. 8 (6), 273–278.
- Sack, A.T. & Linden, D.E.J. 2003. Combining transcranial magnetic stimulation and functional imaging in cognitive brain research: possibilities and limitations. *Brain Research Reviews*, 41–56.
- Salminen, A. 2011. Mikä kirjallisuuskatsaus? Johdatus kirjallisuuskatsauksen tyypeihin ja hallintotieteellisiin sovelluksiin. Vaasan yliopiston julkaisuja. Vaasa 2011.
- Schönfeldt-Lecuona, C., Lefaucheur, J.P., Cardenas-Morales, L., Wolf, R.C., Kammer, T. & Herwig, U. 2010. The value of neuronavigated rTMS for the treatment of depression. *Neurophysiologia Clinica/Clinical Neurophysiology* 40, 37–43.
- Siebner, H.R. & Rothwell, J. 2002. Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. *Experimental Brain Research* 148, 1–16.
- Smith, J.A., Mennemeier, M., Bartel, T., Chelette, K.C., Kimbrell, T., Triggs, W. & Dornhoffer, J.L. 2007. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Tinnitus: A Pilot Study. *The Laryngoscope* 117, 529–534.
- Stieg, C. 2008. Neuroethical Considerations Regarding Transcranial Magnetic Stimulation. Konferenssitiedote. Luettu 8.3.2013.  
[http://cogprints.org/6172/2/Neuroethical\\_Considerations\\_of\\_TMS\\_for\\_SPPconference.pdf](http://cogprints.org/6172/2/Neuroethical_Considerations_of_TMS_for_SPPconference.pdf)
- Terao, Y. & Ugawa, Y. 2002. Basic Mechanisms of TMS. *Journal of Clinical Neurophysiology* 19 (4), 322–343.
- Tidoni, E., Borgomaneri, S., di Pellegrino, G. & Avenanti, A. 2013. Action Stimulation Plays Critical Role in Deceptive Action Recognition. *The Journal of Neuroscience* 33(2), 611–623.
- Tortora, G. & Derrickson, B. 2006. Principles of Anatomy and Physiology. 11. uudistettu painos. Yhdysvallat: John Wiley & Sons, Inc.
- Ustohal, L., Prikryl, R., Prikrylova Kucerova, H. & Ceskova, E. 2011. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of depressive disorder. *Activitas Nervosa Superior Rediviva* Volume 53 (1), 3–13.
- Wagner, T., Antoni, V.C., Pascual-Leone, A. 2007. Noninvasive Human Brain Stimulation. *Annual Review of Biomedical Engineering* 9, 527–565.
- Walsh, V. & Pascual-Leone, A. 2003. Transcranial magnetic stimulation. A neurochromometrics of mind. Yhdysvallat: The MIT Press.

Walsh, V. & Cowey, A. 2000. Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience. *Nature* Vol. 1, 73–79.

Walsh, V. & Rushworth, M. 1999. A primer of magnetic stimulation as a tool for neuropsychology. *Neuropsychologia* 37. 125–135.

Walsh, V. 1998. Brain Mapping: Faradization of the Mind. *Current Biology* (8), 8–11.

Weigand, A., Grimm, S., Astalosch, A., Guo, J.S., Briesemeister, B.B., Lisanby, S.H., Lubner, B. & Bajbouj, M. 2013. Lateralized effects of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on emotional working memory. *Experimental Brain Research*.